

DAS AGGREGATIONSVERHALTEN DER THROMBOZYTEN BEI
PATIENTEN MIT ARTERIELLEN UND VENÖSEN KRANKHEITEN

VESELIN MITROVIC

—

1901

Aus der William Harvey Klinik

Bad Nauheim

(Leiter: Dr. med. W. Hach).

DAS AGGREGATIONSVERHALTEN DER THROMBOZYTEN BEI
PATIENTEN MIT ARTERIELLEN UND VENÖSEN KRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann - Wolfgang - Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

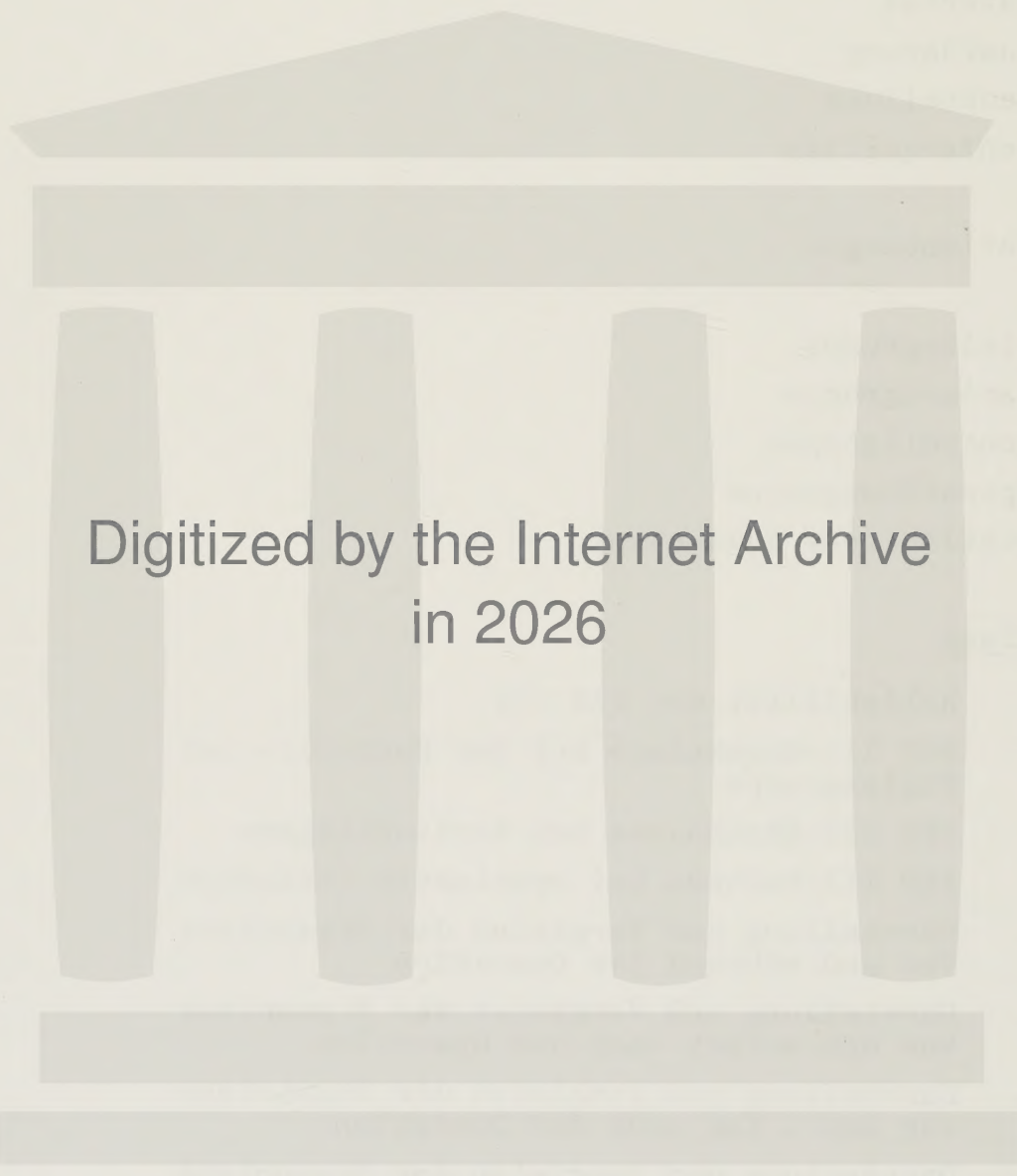
vorgelegt von
V E S E L I N M I T R O V I C
aus
Bosnien-Jugoslawien

Frankfurt am Main 1981



Dekan:	Prof. Dr. med. H. J. Müller
Referent:	Prof. Dr. med. K. Breddin
1. Koreferent:	Prof. Dr. med. A. Encke
2. Koreferent:	Prof. Dr. med. K. Hübner
Tag der mündlichen Prüfung:	29. Juni 1981

<u>Einleitung</u>	1
<u>Methodik</u>	7
1. Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin	7
1.1. Prinzip der Methode	7
1.2. Material	7
1.3. Ausführung	9
1.4. Beurteilung	13
1.5. Fehlerquellen	14
2. Patientengut	17
2.1. Risikogruppe	17
2.2. Varizengruppe	17
2.3. Kontrollgruppe	17
2.4. Operationsgruppe	17
2.5. Statistische Auswertung	20
<u>Ergebnisse</u>	21
3. Reliabilität des PAT III	21
3.1. PAT III-Ergebnisse bei der Kontroll- und Risikogruppe	24
3.2. PAT III-Ergebnisse bei Varizenträgern	32
3.3. PAT III-Befunde bei operierten Patienten	34
3.3.1. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und während der Operation	36
3.3.2. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und sofort nach der Operation	39
3.3.3. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und 1 Tag nach der Operation	42
3.3.4. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und 2 Tage nach der Operation	45
<u>Diskussion</u>	49
<u>Zusammenfassung</u>	60
<u>Literaturverzeichnis</u>	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0045

Einleitung

In den letzten 20 Jahren sind die Todeszahlen in den westlichen Industrieländern durch Gefäßkrankheiten mit erbarmungsloser Konsequenz gestiegen. Mit 46,2 % stehen die degenerativen Herz- und Gefäßkrankheiten heute in der Bundesrepublik Deutschland an erster Stelle der Todesursachen. Unter Gefäßkrankheiten hat besonders die Erkrankung der Herzkranzgefäße an Bedeutung zugenommen. Ein Drittel der Todesursache geht allein zu Lasten der koronaren Herzerkrankung. Statistische Angaben lassen den Schluß zu, daß heute in der Bundesrepublik eine halbe Million Patienten mit chronischer Koronarinsuffizienz leben, von denen etwa die Hälfte einen oder mehrere Herzinfarkte überstanden haben. Jährlich sterben ca. 70.000 - 120.000 Patienten am akuten Herzinfarkt.

Als häufigste Ursache der arteriellen Gefäßerkrankungen präsentiert sich heute die Arteriosklerose, die, wie Ross sagte, der "principal killer of western man" geworden ist. Akute Gefäßverschlüsse bei Patienten mit Arteriosklerose beruhen oft auf einer Thrombose im Bereich eines durch die Wandveränderungen bereits stenosierenden Gefäßwandbezirks. Arteriosklerotische Gefäßwandprozesse können unterschiedliche Gefäßgebiete befallen, bevorzugt aber auch mehrere Gefäßgebiete gleichzeitig.

Man sieht heute die Arteriosklerose nicht mehr als degenerative, sondern als proliferative Krankheit; die Abhängigkeit der Proliferation von der Thrombozytenaggregation ist heute eine neue These, die inzwischen von mehreren

Autoren bestätigt werden konnte. Besondere Verdienste auf diesem Forschungsgebiet erwarb sich Ross und Harker mit mehreren Arbeiten. An Läsionsstellen der Intima rufen die Lipide und aus Thrombozyten stammende "Wachstumsstimulatoren" das Auswandern glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima hervor, wo sie eine weitere Zellvermehrung stimulieren. Wiederkehrende Endothelläsionen fördern den ständigen Nachschub an glatten Muskelzellen und deren Proliferation, wodurch es zu einer Verdickung der Intima kommt und damit zum Beginn der Arteriosklerose. Auf diese Weise könnten die Thrombozyten eine zentrale Rolle bei der Atherogenese einnehmen, wobei freilich noch ungeklärt ist, worauf die rezidivierenden Primärläsionen beruhen.

Auch venöse Thromben haben oft einen Kopf aus aggregierten Thrombozyten, an denen sich ein Gerinnungsthrombus anschließt. Tiefe Beinvenenthrombosen (verursacht durch Hyperkoagulabilität bei gleichzeitiger Stase) mit Lungenembolien sind nach wie vor gefürchtete Komplikationen vieler Krankheiten in der inneren Medizin und in der Chirurgie. Eine Thrombosierung der tiefen Venen tritt in ca. 30 % bei den verschiedensten inneren Erkrankungen auf. Im allgemeinen chirurgischen Krankengut in der Bundesrepublik Deutschland beträgt die klinisch relevante Thromboserate ca. 5 % und die letale Lungenembolierate ca. 1 % (20.000 Todesfälle pro Jahr). Damit präsentiert sich die Lungenembolie als eine der häufigsten Lungenerkrankungen und eine der häufigsten bei Autopsien gefundenen Todesursachen; in jüngeren Untersuchungen fanden sich Lungenembolien in 60 - 64 % aller Autopsien.

Während die Antikoagulantien ausschließlich die Fibrinbildung hemmen, versucht man in neuester Zeit durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation die initiale Phase der Thrombusbildung zu inhibieren, ohne daß die Schutzfunktion der Blutgerinnung dabei beeinflußt wird.

Die Arbeiten von O'Brien (1961), Born (1962), Kjaerheim und Hovig (1962), Hellem und Owren (1964) und anderen zeigen die wichtige Rolle der Thrombozytenaggregation bei der Thrombusentstehung auf.

Angeregt durch diese und andere ähnliche Befunde gewannen Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion, speziell ihrer Aggregations- und Adhäsionsfähigkeit, zunehmend Interesse. Zur Erkennung einer Thromboseneigung wurden zahlreiche Methoden zur Erfassung einer vermehrten Adhäsion oder einer verstärkten Aggregation entwickelt. Im folgenden seien die wichtigsten Verfahren in Kürze besprochen. Bei den sogenannten Retentionstests wird vorwiegend die Thrombozytenadhäsivität, also ihr Haftvermögen, an unphysiologischen Oberflächen bestimmt. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß die Thrombozytenzahl in einem mit Antikoagulantien versetzten Plasma oder Vollblut vor und nach einem definierten Kontakt mit Glasoberflächen gezählt wird. Das Verhältnis der beiden Zahlen wird als Maß für die Adhäsivität angegeben. Die Testergebnisse werden jedoch auch von der auftretenden Aggregation beeinflußt. Solche Methoden wurden von H. P. Wright (1941), Moolten und Vroman (1949), Hellem (1960) und Salzman (1963) angegeben. Bei der Filtermethode von Swank (1962) wird als Maß für die

Thrombozytenadhäsivität und Aggregationsneigung der Filtrationsdruck bei Durchpressen durch einen Mikrofilter mit definierten Porengrößen angegeben.

Mit dem 1963 von Breddin entwickelten Plättchenaggregations-test (PAT I) konnte die Aggregationsneigung im plättchenreichen Plasma genauer beurteilt werden. Plättchenreiches Plasma wurde bei 37° C in silikonisierten Glaskölbchen rotiert; anschließend wurden Objektträger mit dem rotierten Plasma überschichtet. Nach einer Kontaktzeit von 30 Minuten wurden die Präparate fixiert und gefärbt. Das Ausmaß der Aggregation wurde mit dem Mikroskop beurteilt.

Eine besondere Bedeutung kommt fotometrischen Testsystemen zu. Dabei wird die Änderung der optischen Dichte eines plättchenreichen Plasmas während der Aggregation gemessen. Bei der weit verbreiteten Methode nach Born (1962) wird die Aggregation durch Zugabe eines Auslösers (ADP, Kollagen, Adrenalin) bewirkt.

Zur fortlaufenden fotometrischen Registrierung der Aggregation wandelten Jäger et al. (1973) den PAT I in den PAT II ab. Aus einem bei 37° C rotierenden Kölbchen wurde kontinuierlich plättchenreiches Plasma in eine Durchflußküvette gesaugt, die sich im Strahlengang eines Fotometers befand. Mit zunehmender Aggregation ließ sich eine Verstärkung der Lichttransmission registrieren. Als nachteilig erwies sich der relativ große apparative Aufwand und die notwendige ständige Überwachung der Meßeinrichtung.

1 Jahr später wurde zur spontanen Thrombozytenaggregation ein neues Meßsystem entwickelt, PAT III, das prinzipiell eine Weiterentwicklung des PAT II ist. Plättchenreiches

Plasma wird in einer Plastikkuvette im Strahlengang eines Fotometers rotiert. Es kommt zur spontanen Aggregation, deren Ausmaß und zeitlicher Ablauf an der Änderung der optischen Dichte sichtbar wird. Der wichtigste Gegensatz zum Borntest ist die spontan ausgelöste Aggregation. Die "spontane" Plättchenaggregation als Risikofaktor hat innerhalb der letzten 10 Jahre zunehmend klinisches Interesse gewonnen.

Ziel der Arbeit ist, bei einer größeren Anzahl von Patienten mit arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen die Plättchenaggregationsneigung mit Hilfe des PAT III zu untersuchen. Es wurden PAT III-Befunde bei einer Gruppe von Patienten, als Risikogruppe bezeichnet, mit dem Kontrollkollektiv verglichen. In der Risikogruppe manifestierte sich klinisch eine Gefäßläsion in Form von koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In diese Gruppe wurde eine Anzahl von Patienten mit klinisch manifestem Diabetes mellitus eingegliedert. Ebenfalls wurde mit dem PAT III-Test eine Gruppe von Patienten mit primären Varikosen untersucht.

Es erschien uns von besonderem Interesse, ob bei Patienten mit primären Varikosen während und nach Operation eine gesteigerte Thrombozytenaggregation mit Hilfe des PAT III-Tests festzustellen ist.

Folgende Fragen stehen im Mittelpunkt der Arbeit:

1. Inwieweit liefert der PAT III reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse?

2. Ergebnisse und Häufigkeit der pathologischen
PAT III-Befunde bei der Kontroll- und Risikogruppe?
3. Ergebnisse und Häufigkeit der pathologischen
PAT III-Befunde bei Patienten mit primären Varikosen?
4. Einfluß von Operation auf Thrombozytenaggregations-
neigung bei Patienten mit primären Varikosen?

Methodik

1. Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin et al. (1976)

1.1. Prinzip der Methode

Plättchenreiches Plasma wird in einer durchsichtigen Scheibenküvette aus Kunststoff im Strahlengang eines Fotometers bei konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit (20 Umdrehungen/min.) und konstanter Temperatur (37° C) rotiert. Dabei kommt es durch Austritt von Kohlensäure zu einem Anstieg des Plasma-PH. Dies ist entscheidend für die Auslösung der Aggregation, jedoch nicht für deren Ursache, da das Plasma-PH auch während der Rotation von nicht aggregierenden Plasmen ansteigt (bei Überschichten des rotierenden Plasmas mit CO₂ kann aufgrund der Gleichgewichtsverhältnisse der Partialdruck kein CO₂ entweichen und die Aggregation wird gehemmt).

Durch die auftretende Aggregation der Plättchen nimmt die optische Dichte ab und somit auch die Extinktion (= Erhöhung der Transmission). Die Änderung der Extinktion wird fortlaufend mit einem an das Fotometer gekoppelten Kompensations-schreiber registriert (Abbildung 1).

1.2. Material

- a. Fotometer Eppendorf mit Filter HG 546 nm
- b. Kompensationsschreiber (Eppendorf)
- c. Universal-Aggregometer (Firma Braun, Melsungen) als Zusatzgerät zum Eppendorf-Fotometer

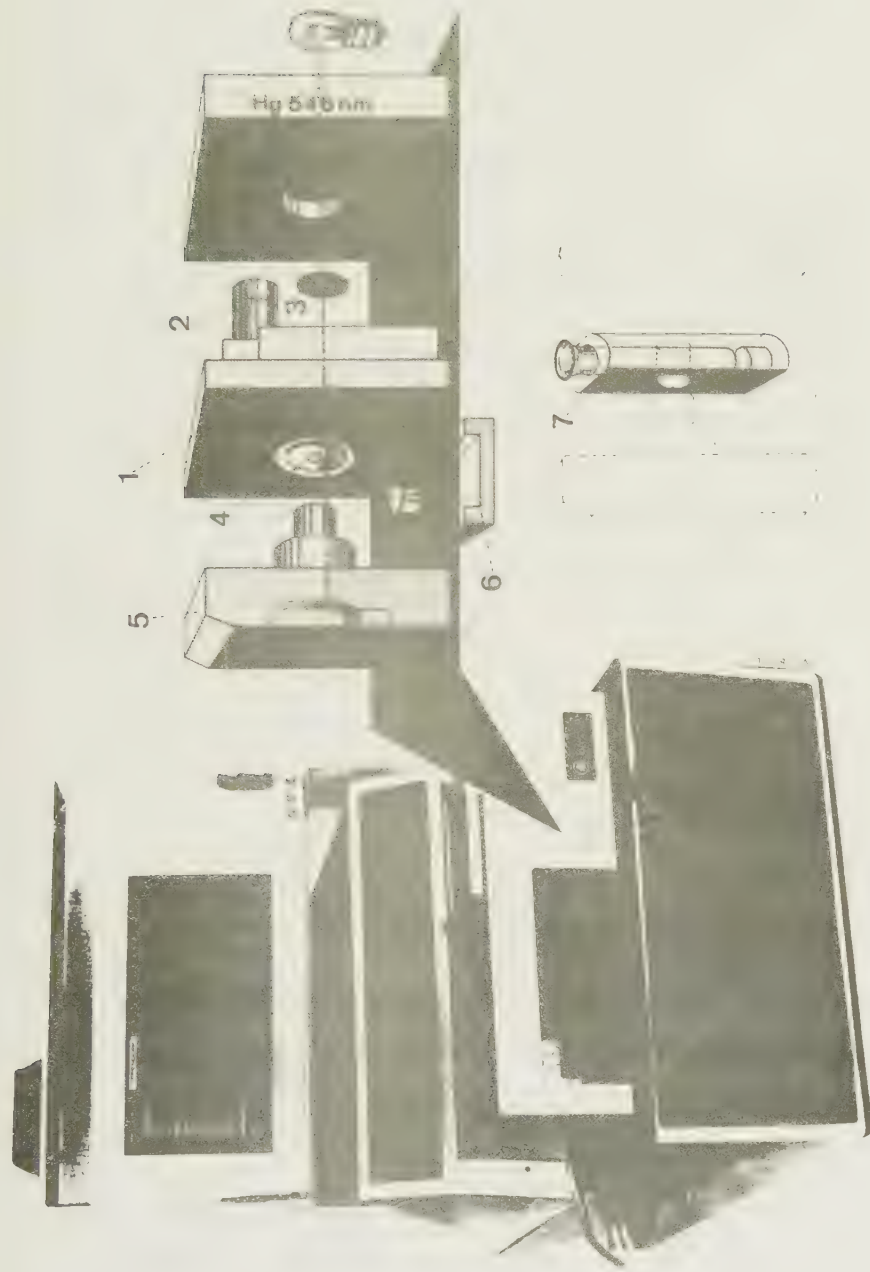


Abbildung 1. Photometer "Eppendorf" gekoppelt mit Universal-Aggregometer.

1. Blockthermostat
2. Rotationsmotor (20 U/Minute)
3. Lochblende
4. Rotationstrommel mit Scheibenküvette
5. Photozelle
6. Magnet mit Antriebsmotor (1.000 U/Minute)
7. Zusatzteil zur Messung der induzierten Aggregation.

Das Gerät besteht im Prinzip aus einer in einem Halterblock eingelagerten Rotationstrommel, die die Scheibenküvette aufnimmt und die in einer Lochblende von dieser Trommel den einfallenden Lichtstrahl begrenzt (Abbildung 2). Mittels einer Heizung und eines Blockthermostats wird die Temperatur in Küvettennähe bei 37° C gehalten. Die Trommel dreht sich mit 20 Umdrehungen/min; dies wird gewährleistet durch die Verwendung eines drehzahlstabilisierten Antriebsmotors. Außerdem ist das Gerät eingerichtet zur Messung der induzierten Aggregation (Borntest).

d. Scheibenküvette (Multiküvette mit Trommel aus PVC und 2 abnehmbaren Deckscheiben aus Acrylglas)

e. Zentrifuge

1.3. Ausführung

Mit einer 10 ml Kunststoffspritze und einer großkalibrigen Einmalkanüle (Nr. 1) werden 9 ml Venenblut unter Vermeidung von Gefäßsaftbeimischung und Schaumbildung entnommen. Bereits vor der Blutentnahme wird 1 ml einer 3,8 %-igen Natriumzitratlösung in die Spritze aspiriert. Zur Vermeidung von Teilgerinnung wird der Spritzeninhalt durch langsames Kippen sorgfältig durchgemischt und dann in ein Polystyrolröhrchen mit ca. 12 ml Fassungsvermögen eingefüllt, ebenfalls unter Vermeidung von Schaumbildung und sonstigen mechanischen Irritationen. Nach frühestens einer und spätestens 3 Stunden werden die Proben weiter verarbeitet. Zunächst wird sie 1 Minute lang bei $100 \times G$ und Zimmertemperatur zentrifugiert. Das über der sedimentierten

Prinzip des photometrischen PAT (PAT III)

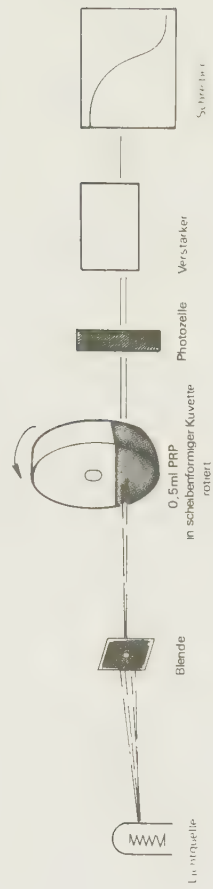


Abbildung 2. Prinzip des photometrischen PAT III.

Erythrozytensäule stehende plättchenreiche Plasma (PRP) wird sorgfältig und möglichst vollständig in ein neues Polystyrolröhrchen pipettiert. Dabei sollte eine Kontamination mit Erythrozyten vermieden werden, außerdem auch ein längerer Kontakt mit den Glaspipetten. 1,5 ml dieses Plasmas werden in ein silikonisiertes 20 ml Meßkölbchen 10 Minuten lang in ein Wasserbad von 37° C bei 20 Umdrehungen/min rotiert.

Mindestens eine halbe Stunde vor Beginn der Aggregationsmessungen werden Fotometer und Aggregometer eingeschaltet. Diese Zeit ist erforderlich, um bei dem Fotometer eine konstante Lichtemission und im Aggregometer eine Temperaturkonstanz von 37° C zu erreichen. Danach erfolgt die Eichung des Kompensationsschreibers auf das Fotometer. 0,6 ml des PRP werden in eine gereinigte Scheibenküvette pipettiert. Dabei muß darauf geachtet werden, daß keine den Meßvorgang störenden Luftblasen entstehen. Die verschlossene Küvette wird in die Rotationstrommel eingesetzt und die Abdeckung des Aggregometers wird geschlossen. Rotationsmotor (20 Umdrehungen/min) und Kompensationsschreiber (Papiervorschub 1 cm/min) werden gleichzeitig eingeschaltet. Das System registriert den zeitlichen Extinktionsabfall. In der Regel wurde dabei eine Zeitspanne von 10 Minuten beobachtet. Das Aggregometer sollte während der Messung keinen störenden Lichteinfall von außen und keine Abkühlung haben. Es sollte zwischen den Messungen nur kurzzeitig (Abkühlung) geöffnet werden.

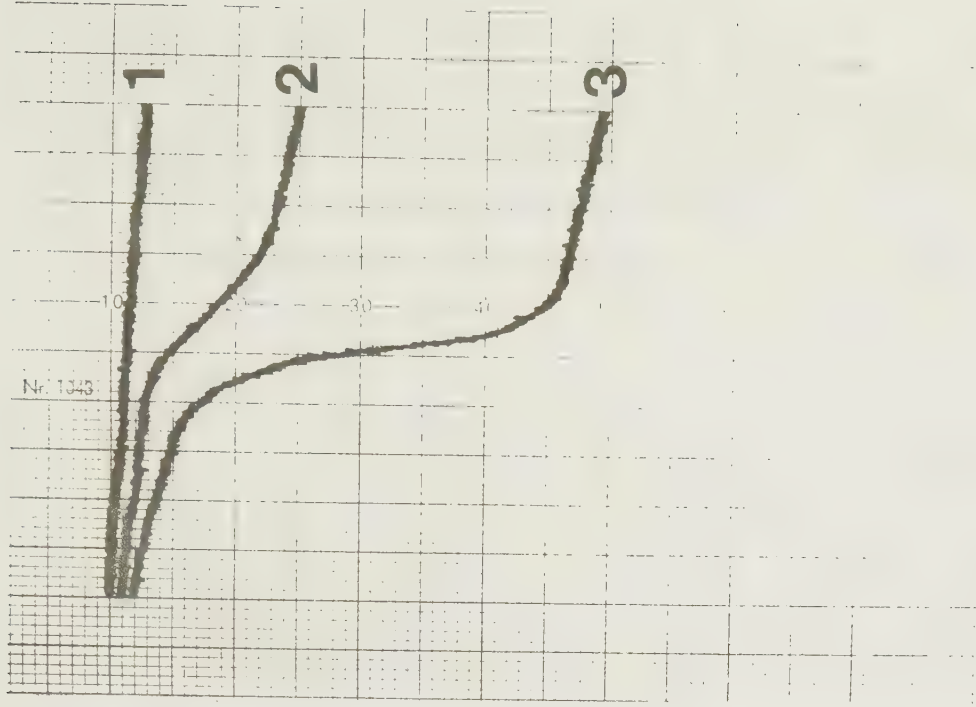
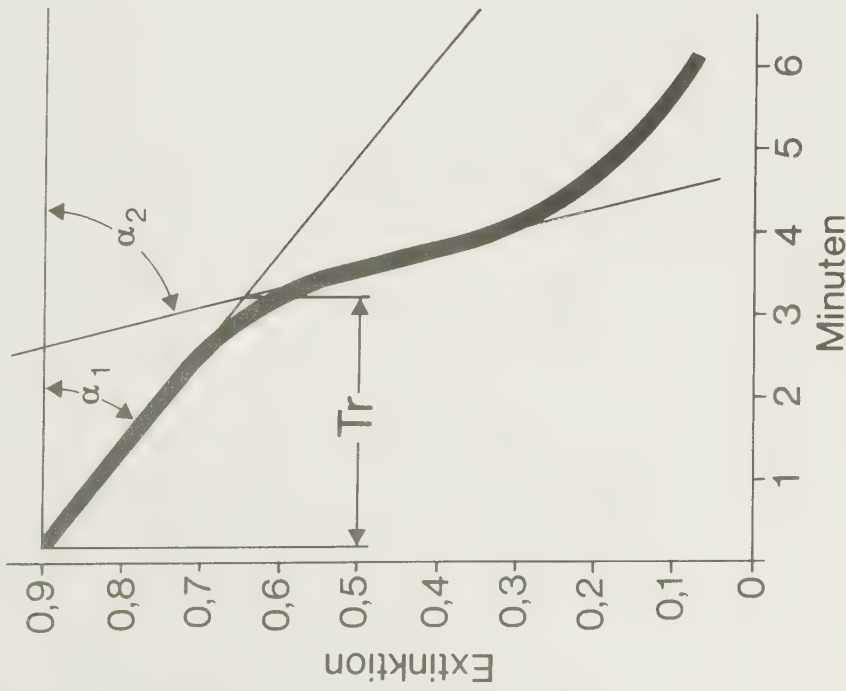


Abbildung 3 a) Auswertung der PAT III-Kurven



- b) PAT III-Kurven und repräsentative Einzelbeispiele von
1. Fehlende Aggregation
 2. Mäßig gesteigerte Aggregation
 3. Maximale Aggregation

1.4. Beurteilung

Die Auswertung der PAT III-Kurven ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Dabei wurden folgende Kriterien herangezogen:

- a. Winkel alpha-1: Winkel zwischen der waagerechten und der Tangente zur Aggregationskurve vom Beginn der Rotation an. Er ist ein Maß für die " primäre Aggregation " .
- b. Winkel alpha-2: Winkel zwischen der waagerechten und der Tangente zum steilsten Typ des Kurvenabfalls. Er entspricht der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit.
- c. Tr-Zeit (Reaktionszeit) : Gemessen vom Rotationsbeginn bis zum Schnittpunkt der beiden genannten Tangenten.
- d. MA (Maximalamplitude) : Differenz zwischen Ausgangsextinktion und maximaler Extinktion.

Der Winkel alpha-1 entspricht der "primären Aggregation" . Bei völlig fehlender Aggregation ist er nicht vorhanden. Bei Plasmen mit starker Aggregationsneigung und extrem verkürzter Tr-Zeit ist diese Anfangsphase nicht oder kaum beurteilbar. Andere Kurven weisen wiederum ausschließlich eine mehr oder minder stark ausgeprägte "primäre Aggregation" auf. Klinisch konnte man diesem Parameter bisher noch keine besondere Bedeutung beimessen. Das gleiche gilt für die Maximalamplitude (MA), deren Ausmaß nicht nur von der stattgefundenen Aggregation, sondern auch von der Trübung und der Plättchenzahl im Plasma abhängig ist.

Als klinisch wichtige Parameter erscheinen dagegen alpha-2 und Tr. Der Winkel alpha-2 ist ein Maß für die

maximale Aggregationsgeschwindigkeit. Je kleiner die Reaktionszeit (T_r), desto schneller tritt die maximale Reaktion während der Rotation ein.

1.5. Fehlerquellen

a. Unkorrekte Blutentnahme

Bei unsachgemäßer Venenpunktion kann die freigesetzte Gewebsthrombokinas Teilgerinnung bewirken. Teilgerinnung kann ebenfalls bei zu langsamer Blutentnahme oder mangelhafter Durchmischung mit der Antikoagulanzen entstehen. Verwendung von kleinkalibrigen Kanülen oder Schaumbildung können zur mechanischen Irritation der Thrombozyten führen und damit zu falsch-pathologischen Befunden.

b. Mischungsverhältnis des Zitratblutes

Das Zitratblut sollte exakt 1:10 entnommen werden. Eine Änderung bis 1:16 hat keinen Einfluß auf das Ergebnis. Bei größerem Zitratzusatz wird durch die Bildung von Kalzium und Magnesiumzitrat die Aggregation blockiert und dies führt zu falsch-normalen Befunden.

c. Zentrifugation

Bei starker Zentrifugation sedimentieren auch die Thrombozyten und der Überstand wird plättchenarm, so daß bei der Rotation nicht mehr genügend Thrombozyten miteinander Kontakt bekommen.

d. Zeitfaktor

Die Zentrifugierung sollte möglichst 1 Stunde nach

Blutentnahme, ebenso wie die Weiterverarbeitung des Plasmas, jedoch nicht später als 3 Stunden nach der Blutentnahme erfolgen. Bei späterer Verarbeitung erhält man durch die Spontansedimentation plättchenarmes Plasma. Bei Verarbeitung des Plasmas innerhalb der ersten Stunde beobachtet man eine Zunahme der Aggregationstendenz, die aber in den folgenden 2 Stunden weitgehend konstant bleibt.

e. Veränderungen durch Material und Medikamente

Wenn man Heparin als Antikoagulanzen verwendet, kommt es zu keiner gesteigerten Aggregation. Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt am stärksten die Thrombozytenaggregation. Bei Patienten, die innerhalb der letzten 8 Tage ASS-haltige Schmerzmittel genommen haben, finden sich daher unter Umständen falsch-normale Kurven. Propranolol (Dociton^R) hemmt ebenfalls kurzfristig die Aggregation und kann dadurch zu falsch-normalen Befunden führen. Bei Verwendung von Antikonzeptiva fällt der PAT häufig pathologisch aus.

f. Stark lipämisches Plasma vermindert die Extinktionsdifferenz und führt wegen zu geringer Änderung der optischen Dichte zu völlig atypischen Kurven. Ebenfalls passiert das auch bei Kontamination mit Erythrozyten von über 5.000/ml.

g. Luftbläschen im Plasma führen während der Messung zu starken Extinktionsschwankungen und damit zu stark verbreiteten, schwer auswertbaren Kurven.



a)

Abbildung 4 a) Stammvaricosis der V. saphena magna mit chronisch-venöser Insuffizienz.



b)

b) Stammvaricosis der V. saphena magna. Darstellung durch ascendierende Preßphlebographie.

2. Patientengut

Als Population für diese Arbeit dienten Patienten der William Harvey Klinik in Bad Nauheim, die sich dort in einer kurmäßigen Behandlung befanden oder sich einer Operation wegen einer Stammvarikose der V. saphena magna oder parva unterzogen.

Folgende Patientengruppen im Alter von 40 bis 65 Jahren wurden untersucht und verglichen:

2.1. Die Risikogruppe umfaßt 111 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschußkrankheit und/oder koronarer Herzkrankheit (mit und ohne überstandenen Herzinfarkt).

2.2. Die Varizengruppe umfaßt 87 Patienten mit Stammvarikose der V. saphena magna oder parva, bei denen das tiefe Venensystem unauffällig war. Dieser Befund wurde bei allen Patienten vor Operation durch die Phlebographie bestätigt (Abbildung 4 a und 4 b).

2.3. Die Kontrollgruppe umfaßt 93 Patienten, die keine klinisch manifesten Gefäßerkrankungen hatten. In dieser Gruppe befinden sich Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden, Wirbelsäulen-Syndrom oder neuro-vegetativen Störungen.

2.4. Das Operationskollektiv setzt sich aus 4 voneinander unabhängigen Gruppen zusammen, die an einer Stammvarikose der V. saphena magna oder parva operiert wurden:

Gruppe I umfaßt 34 Patienten, die vor und während der Operation (30 Minuten nach Operationsbeginn) untersucht wurden.

Gruppe II besteht aus 31 Patienten, die vor und gleich nach der Operation untersucht wurden.

Gruppe III setzt sich aus 44 Patienten zusammen, bei denen das Thrombozytenaggregationsverhalten vor und 1 Tag nach der Operation untersucht wurde.

Gruppe IV umfaßt 78 Patienten, die vor und 2 Tage nach der Operation untersucht wurden.

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug bei allen Gruppen zwischen 35 und 50 Minuten. Die Operation erfolgte in Intubationsnarkose. 30 Minuten vor der Operation erhielten alle Patienten 0,5 mg Atropin und als Anästhetikum wurde Thalamonal verwendet. Am Abend vor der Operation erhielten alle Patienten als Prämedikation 2 Dragees Atosil á 25 mg und 1 Tablette Medomin mit 0,2 g. Wegen relativ geringen Blutverlustes während der Operation wurden keine Dextrane infundiert. Die Thromboseprophylaxe bei diesen Patienten bestand in Frühmobilisation und Kompressions-Therapie. Bei der PAT-Untersuchung wurden die Patienten zufällig selektiert und nur diejenigen ausgeschlossen, die entweder aggregationshemmende Pharmaka genommen hatten, zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer Infektionskrankheit erkrankt waren oder erst kürzlich einen thrombembolischen Zwischenfall erlebt hatten. Vor der PAT-Untersuchung wurden die Patienten befragt, ob sie innerhalb der letzten 8 Tage eines der in Tabelle 1 aufgeführten Medikamente eingenommen hatten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten nüchtern und ohne Medikamente. Bei 125 Kurpatienten wurden 2 Messungen durchgeführt, die erste bei der Aufnahme und die zweite Messung 14 Tage später. Diese 2 Messungen wurden durchgeführt, um die

Acetylin Tabletten	(Fa. Heyden)
Acetylsalicylsäure Tabletten	(Fa. Ratiopharm)
Apyron Tabletten	(Fa. Lingner und Fischer)
Aspirin Tabletten	(Fa. Bayer)
Aspisol Injektions-Lösungen	(Fa. Bayer)
Aspro Tabletten	(Fa. Nicholas)
Canocyl Pulver	(Fa. Kanoldt)
Colfarit Tabletten	(Fa. Bayer)
Godamed Tabletten	(Fa. Pflerger)
Halgon Tabletten	(Fa. Tolgal)
Pyracyl Pulver	(Fa. Vosswerk)
Trineral Tabletten	(Fa. Beiersdorf)
Thomapyrin N Tabletten	(Fa. Thomae)
Boxazin Tabletten	(Fa. Thomae)
Cafaspin Tabletten	(Fa. Bayer)
Togal Tabletten	(Fa. Togal)
Contraneural N Tabletten	(Fa. Pfleger)
Dolomo Tabletten	(Fa. Klinge)
Fensun Tabletten	(Fa. Merckle)
Gelonida Tabletten	(Fa. Goedecke)
Neuramag Tabletten	(Fa. Tempelhof)
Treupel Tabletten	(Fa. Homburg)

Tabelle 1. ASS-haltige Pharmaka

Validität, Reproduzierbarkeit und Objektivität der Ergebnisse zu überprüfen.

2.5. Statistische Auswertung

Zur Sicherung der statistischen Aussagen wurden der t-Test, U-Test und χ^2 -Test im 4 Felder- und 6 Felder-Verfahren herangezogen. Zuvor wurde geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Außerdem wurde die Erwartungshäufigkeit der einzelnen Gruppen überprüft.

Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der im Abschnitt "Patientengut" genannten Kriterien wurde das Thrombozytenaggregationsverhalten bei insgesamt 476 Patienten mit dem PAT III nach Breddin et al. untersucht, von denen 383 Patienten an einer Gefäßerkrankung litten. Im Rahmen dieser Untersuchung kam der PAT III über 1.000-mal zur Durchführung.

3. Reliabilität des PAT III

Obwohl der PAT III nach Breddin eine standardisierte Methode mit reproduzierbaren Ergebnissen ist, führten wir bei 125 Patienten zwei Messungen durch um zu sehen, ob auch unsere PAT-Untersuchungen wiederholbare Ergebnisse lieferten.

In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Messung 1 und 2 aufgeführt. Die Verteilungsanalyse der Rohdaten ergab, daß sie schief-verteilt waren, so daß eine Transformation durch Logarithmisierung notwendig war, die dann eine Normalverteilung innerhalb der gewählten Untergruppen ergab und somit war das Anwenden von parametrischen Verfahren gerechtfertigt. Beim Vergleich zwischen der ersten und zweiten Messung mit dem t-Test konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Der Mittelwert von $\alpha_2 \leq 40^\circ$ beträgt bei der ersten Messung $9,3^\circ$ und bei der zweiten Messung $10,8^\circ$.

Zwischen den pathologischen α_2 -Werten ($\alpha > 40^\circ$) besteht zwischen den Mittelwerten kein statistisch bedeutsamer

	Symbol	$\alpha_2 > 0$		α_2				$\alpha_2 > 0$		α_2		$\alpha_2 > 0$		α_2		$\alpha_2 > 0$	
		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$		$\alpha_2 > 0$	
		1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung
Anzahl der Werte (Patienten)	n	90	95	55	51	70	74	97	101	97	101	97	101	97	101	97	101
Mittelwert (geometrisch)	$\bar{x}_G$	5,65	5,64	9,3	10,8	58,5	60,2	5,4	5,6	5,4	5,6	5,4	5,6	5,4	5,6	5,4	5,6
Standardabweichung	$\bar{s}$	1,72	1,62	2,8	2,75	1,19	1,19	1,8	1,1	1,8	1,1	1,8	1,1	1,8	1,1	1,8	1,1
Bereich der einzelnen Werte:																	
Statistische Sicherheit 95%	$\bar{x}/\bar{s}^2$	2	2	1	1	41	43	1	1	41	43	1	1	41	43	1	1
	$\bar{x} \cdot \bar{s}^2$	17	15	75	82	83	85	17	15	83	85	17	15	83	85	17	15
t - errechnet (t_{err})		0,0315		0,8635		1,1299		0,3049		1,1299		0,3049		1,1299		0,3049	
t - theoretisch (t_{th})		1,96		1,96		1,96		1,96		1,96		1,96		1,96		1,96	
$t_{err} < t_{th}$		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant	
$t_{err} > t_{th}$																	

Tabelle 2. PAT III-Befunde von 125 Patienten bei zwei Messungen.

	$\alpha_1 \leq 40$	$\alpha_2 > 40$	
1. MESS- UNG	a 55 (60,10)	b 70 (62,48)	a + b 125
2. MESS- UNG	c 51 (58,16)	d 74 (66,84)	c + d 125
	a + c 106	b + d 144	a + b + c + d 250

$$\chi^2 = 2,47 < \chi^2_{TH} = 3,8$$

Tabelle 3. χ^2 -Test von 125 Patienten bei zwei Messungen.

Unterschied:

Bei der ersten Messung beträgt $\alpha\text{-}2$ $58,5^{\circ}$, bei der zweiten Messung $60,2^{\circ}$. Die Unterschiede beim Vergleich von Tr-Werten sind noch geringer; bei der ersten Messung beträgt Tr im Mittel 5,4, bei der zweiten Messung 5,6 Minuten.

Im χ^2 -Test (Tabelle 3), der ein geeignetes Verfahren zur Häufigkeitsanalyse ist, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der wichtigsten PAT-Parameter (Messung 1 mit 2).

Aus den oben näher erläuterten Ergebnissen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, daß unsere PAT III-Untersuchungen reliable Ergebnisse lieferten, d.h., jeder Patient des Kollektivs erzielte bei der Wiederholungsmessung ein qualitativ gleichwertiges Ergebnis (pathologisch/pathologisch und normal/normal).

3.1. PAT III-Ergebnisse bei der Kontroll- und Risikogruppe

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse und den Vergleich zwischen Kontroll- und Risikogruppe.

Das Durchschnittsalter bei der Kontrollgruppe beträgt 50,57 Jahre, bei der Risikogruppe 54,89 Jahre und somit zeigen beide Gruppen eine homogene Altersstruktur.

1.) Die $\alpha\text{-}1$ -Werte ($\alpha\text{-}1 > 0^{\circ}$) sind bei Kontroll- und Risikogruppe nicht normalverteilt; deswegen wurde zum Vergleich der beiden Gruppen ein parameterfreies Verfahren, und zwar der U-Test, durchgeführt. Dabei ergaben sich zwischen der Normal- und Risikogruppe keine signifikanten Unterschiede.

		ALTER		$\alpha_1 > 0$		α_2		T_r	
		KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO
ANZAHL DER WERTE	N	93	111	56	98	93	111	57	99
ARITH. MITTELWERT	$\bar{x}_A$	<u>50.47</u>	<u>54.89</u>	<u>5.1</u>	<u>5.6</u>	<u>27.3</u>	<u>49.9</u>	<u>7.2</u>	<u>5.9</u>
STANDARDABWEICHUNG	s	6.72	6.31	2.7	3.2	23.8	20.4	1.9	2.1
95 % - BEREICH	$\bar{x}_A + 2s$	63.91	67.51	10.5	12.0	74.9	90.7	11.0	10.1
	$\bar{x}_A - 2s$	37.03	42.27	- 0.3	- 0.8	- 20.3	9.1	3.4	1.7
GEOM. MITTELWERT	$\bar{x}_G$	50.04	54.49	4.6	4.8	14.7	40.9	6.9	5.5
NORMALVERTEILT		JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	JA
t_{ER} ERRECHNET	t_{ER}							3.89	
$t_{THEORETISCH}$	t_{TH}							3.37	0.1 %
t_{ER}	t_{TH}								
t_{ER}	t_{TH}							SIGNIFIKANT	
U - TEST : Z - APPROXIMATION	Z_{ER}			0.58		6.37		3.77	
Z THEORETISCH	Z_{TH}			1.96	5 %	3.29	0.1 %	3.29	0.1 %
Z_{ER}	Z_{TH}			NICHT SIGNIFIKANT					
Z_{ER}	Z_{TH}					SIGNIFIKANT		SIGNIFIKANT	
				LOGARITHMISCH NORMALVERTEILT					

Tabelle 4. PAT III-Befunde bei 93 Patienten der Kontrollgruppe und
111 Patienten der Risikogruppe. (Differenzierung der
alpha-2-Werte nicht berücksichtigt.)

		$\alpha_1 < \alpha_0$		$\alpha_1 \geq \alpha_0$		$\alpha_2 < \alpha_0$		$\alpha_2 \geq \alpha_0$	
		KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO	KONTROLLE	RISIKO
ANZAHL DER WERTE	N	61	25	18	48	14	38		
ARITH. MITTELWERT	$\bar{X}_A$	<u>12.3</u>	<u>18.0</u>	<u>47.2</u>	<u>51.6</u>	<u>66.9</u>	<u>68.7</u>		
STANDARDABWEICHUNG	s	11.9	14.1	5.7	5.3	3.5	5.2		
95 % - BEREICH	$\bar{X}_A \pm 2s$	36.1	46.2	58.6	62.2	73.9	79.1		
GEOM. MITTELWERT	$\bar{X}_G$	- 11.5	- 10.2	35.8	41.0	59.9	58.3		
NORMAL VERTEILT		7.3	12.1	46.8	51.3	66.8	68.5		
ANTEIL VON α_2 GESAMT	%	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA		
		65.6%	22.5%	19.4%	43.3%	15.05%	34.2%		
t_{ER} ERRECHNET	t_{ER}	1.91		2.92		1.15			
$t_{THEORETISCH}$	t_{TH}	1.99		2.66		2.01		5 %	
t_{ER}	t_{TH}	NICHT SIGNIFIKANT				NICHT SIGNIFIKANT			
t_{ER}	t_{TH}			SIGNIFIKANT					
U - TEST : Z - APPROXIMATION	Z_{ER}	2.01		2.71		0.98			
$Z_{THEORETISCH}$	Z_{TH}	1.96		2.58		1.96		5 %	
Z_{ER}	Z_{TH}					NICHT SIGNIFIKANT			
Z_{ER}	Z_{TH}	KNAPP SIGNIFIKANT		SIGNIFIKANT					

Tabelle 5. Darstellung der alpha-2-Werte bei Patienten der Kontroll- und Risikogruppe.

2.) Das Gesamt der alpha-2-Werte - d.h., normale und pathologische Werte wurden nicht differenziert - zeigt keine Normalverteilung, deswegen kam der U-Test zur Anwendung, der auf dem 0,1 %-Niveau einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und Risikogruppe ergab.

3.) Die Verteilungsanalyse der Tr-Werte ergab eine Normalverteilung der Daten bei beiden Gruppen.

Der Mittelwert von Tr der Kontrollgruppe liegt mit 7,2 Minuten signifikant höher als der Wert der Risikogruppe, der 5,9 Minuten beträgt. Bei diesem Vergleich wurden der t-Test und der U-Test angewendet und die Signifikanzen liegen auf der 0,1 %-Ebene.

4.) Die Tabelle 5 zeigt Darstellung und Vergleich der alpha-2-Werte nach abstufender Differenzierung der alpha-2-Werte in die Bereiche Normalwerte: $\alpha\text{-}2 < 40^\circ$, mittel-pathologische Werte: $40^\circ \geq \alpha\text{-}2 < 60^\circ$ und stark pathologische Werte: $\alpha\text{-}2 \geq 60^\circ$.

Die Normalwerte von alpha-2 sind in der Kontrollgruppe schiefverteilt, in der Risikogruppe besteht eine Normalverteilung.

Während im U-Test die Normalwerte von alpha-2 der Risikogruppe auf der 5 %-Ebene knapp signifikant höher liegen als bei der Kontrollgruppe, konnte mit Hilfe des t-Tests keine Signifikanz gefunden werden. Der Mittelwert von alpha-2 beträgt bei der Kontrollgruppe $12,3^\circ$, bei der Risikogruppe 18° .

Im mittleren und stark pathologischen Bereich waren die Daten normal verteilt.

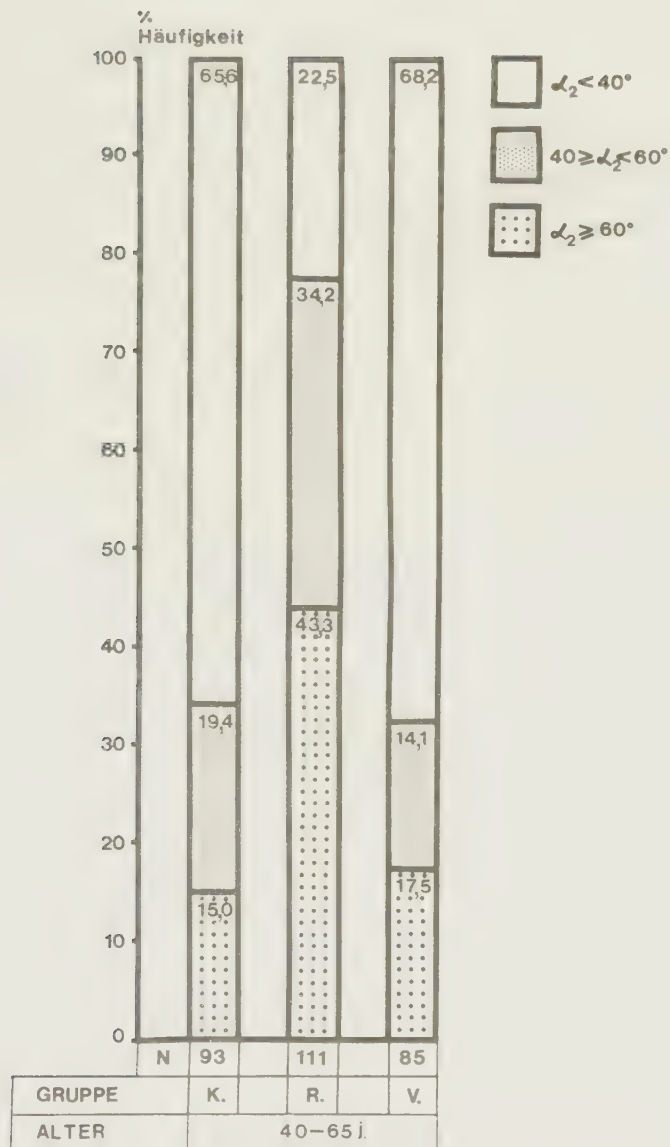


Abbildung 5. Häufigkeit gesteigerter Plättchenaggregation bei 95 Patienten der Kontrollgruppe, 111 Patienten der Risikogruppe und 85 Patienten der Varizenträgern.

Die mittelpathologischen Werte liegen sowohl im t- als auch im U-Test bei der Risikogruppe auf der 1 %-Ebene signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Der Mittelwert von alpha-2 liegt in der Kontrollgruppe bei $47,2^{\circ}$, in der Risikogruppe bei $51,6^{\circ}$.

Im stark pathologischen Bereich kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden; bei der Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert $66,9^{\circ}$, bei der Risikogruppe $68,7^{\circ}$.

5.) Die Häufigkeit in den 3 Winkelbereichen von alpha-2 für Kontroll- und Risikogruppe sind in Abbildung 5 dargestellt.

Bei 65,6 % der Kontrollgruppe fanden sich normale Befunde bzw. keine gesteigerte Plättchenaggregationsneigung ($\alpha-2 < 40^{\circ}$); bei der Risikogruppe ergaben sich nur bei 22,5 % normale Befunde. Im χ^2 -Test zeigt sich, daß die normalen Befunde signifikant auf dem 0,1 %-Niveau häufiger als bei der Kontrollgruppe vorkommen als bei der Risikogruppe (siehe Tabelle 6).

Der Unterschied in der prozentualen Häufigkeit im Bereich der mittleren Aggregationsneigung ist ebenfalls bedeutsam. Mit 34,2 % sind die pathologischen Befunde bei der Risikogruppe signifikant auf dem 0,1 %-Niveau häufiger als bei der Kontrollgruppe mit 19,4 %. Bei nur 15 % der Kontrollgruppe findet sich eine stark gesteigerte Aggregationsneigung. Bei der Risikogruppe war die Zahl der stark pathologischen Befunde mit 43,3 % signifikant auf dem 0,1 %-Niveau häufiger als bei der Kontrollgruppe.

Aus der prozentualen Verteilung erfolgt, daß die stark pathologischen Befunde von alpha-2 bei der Risikogruppe fast

	$a_1 = 0$	$a_1 > 0$			
Kontrolle	37 (22, 79)	56 (70, 21)	93		
Risiko	13 (27, 21)	98 (83, 79)	111		
	50	154	204		

$\chi^2_E = 21.55$ 1 FG
 $\chi^2_T = 10.83$ 0.1 %

	Kontrolle	Risiko	
$a_2 < 40$	61 (39, 21)	25 (46, 79)	86
$a_2 \geq 40$ < 60	18 (30, 09)	48 (35, 91)	66
$a_2 \geq 60$	14 (23, 71)	38 (28, 29)	52
	93	111	204

$\chi^2_E = 38.49$ 2 FG
 $\chi^2_T = 13.82$ 0.1 %

	Kontrolle	Risiko	
$a_2 < 40$	61 (44, 70)	25 (41, 30)	86
$a_2 \geq 40$ < 60	18 (34, 30)	48 (31, 70)	66
	79	73	152

$\chi^2_E = 28.51$ 1 FG
 $\chi^2_T = 10.83$ 0.1 %

BEOBACHTETE HÄUFIGKEIT : WERTE OHNE KLAMMER
ERWARTETE HÄUFIGKEIT : WERTE MIT KLAMMER

Tabelle 6. Vergleich der Kontrolle- und Risikogruppe mit χ^2 -Test.

		σ_2 Gesamt		$\sigma_2 < 40$		$40 \geq \sigma_2 < 60$		$\sigma_2 \geq 60$		Tr	
		KONTROLLE	PRIM. VARIC.	KONTROLLE	PRIM. VARIC.	KONTROLLE	PRIM. VARIC.	KONTROLLE	PRIM. VARIC.	KONTROLLE	PRIM. VARIC.
ANZAHL DER WERTE ARTH. MITTELW. STANDARDABW. 95% - BEREICH GEOM. MITTELW. NORMALVERTEILT ANTEIL VON σ_2	N	93	85	61	58	18	15	14	12	57	85
	$\bar{x}_A$	27.3	28.04	12.3	13.7	47.2	51.1	66.9	68.4	7.2	6.04
	s	23.8	24.2	11.9	12.5	5.7	5.6	3.5	4.7	1.9	2.48
	$\bar{x}_A + 2s$	74.9	76.4	36.1	38.7	58.6	62.3	73.9	77.8	11.0	11.0
	$\bar{x}_A - 2s$	- 20.3	- 20.36	- 11.5	- 11.3	35.8	39.9	59.9	59.0	3.4	1.8
	x_G	14.7	15.9	7.3	8.7	46.8	50.8	66.8	68.3	6.9	5.41
		NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	JA
	%			65.6%	68.2%	19.4%	17.7%	15.05%	14.1%		
	t_{ER}	(0.21)		(0.23)						2.85	
	t_{TH}	1.97	5%	1.98	5%	2.05	5%	2.06	5%	2.63	1%
	$t_{ER} \quad t_{TH}$	NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT		SIGNIFIKANT	
	$t_{ER} \quad t_{TH}$										
	U-TEST : Z-APPROXIMATION	Z_{ER}	0.42	0.63		1.41		0.73		2.36	
	Z THEORETISCH	Z_{TH}	1.96	5%	1.96	5%	1.96	5%	1.96	5%	5%
	$Z_{ER} \quad Z_{TH}$									SIGNIFIKANT	
	$Z_{ER} \quad Z_{TH}$	NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT		NICHT SIGNIFIKANT			

Tabelle 7. PAT III-Befund bei 93 Patienten der Kontrollgruppe und 85 Patienten mit primärer Varicosis.

dreimal häufiger auftreten als bei der Kontrollgruppe.

3.2. PAT III-Ergebnisse bei Varizenträgern

Darstellung und Vergleich der Ergebnisse zwischen der Kontrollgruppe und der Varizengruppe sind in Tabelle 7 dargestellt. Die PAT III-Befunde bei der Kontrollgruppe sind bereits im vorangegangenen Kapitel besprochen. Die Varizengruppe erfaßt, wie schon erwähnt, 85 Patienten mit einer Stammvarikose der V. saphena magna und/oder parva mit chronisch-venöser Insuffizienz.

Beim Vergleich der alpha-2-Gesamtwerte (ohne die Differenzierung auf pathologische und nicht pathologische Werte zu berücksichtigen) konnte auf einer 5 %-Ebene mit dem t- und U-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Differenzierung auf normale alpha-2-Werte ($\alpha\text{-}2 \leq 40^\circ$), mittelpathologische Werte ($40^\circ < \alpha\text{-}2 < 60^\circ$) und stark pathologische alpha-2-Werte ($\alpha\text{-}2 \geq 60^\circ$) wurde wie in Kapitel 3.1. vorgenommen.

Der mittlere alpha-2-Wert für $\alpha\text{-}2 \leq 40^\circ$ beträgt bei der Kontrollgruppe $12,3^\circ$ und bei der Varizengruppe $13,7^\circ$. Damit besteht im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Risikogruppe.

Im Bereich der mittelpathologischen alpha-2-Werte konnte auf einer 5 %-Ebene ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden. Während der mittlere alpha-2-Wert bei der Kontrollgruppe $47,2^\circ$ beträgt, liegt er bei der Varizengruppe bei $51,1^\circ$.

Dasselbe gilt auch für die stark pathologischen alpha-2-Werte.

	Kontrolle	Prim.Varic.	
$\alpha_2 < 40$	61 (62, 17)	58 (56, 83)	119
$\alpha_2 \begin{matrix} \geq 40 \\ < 60 \end{matrix}$	18 (17, 24)	15 (15, 76)	33
$\alpha_2 \geq 60$	14 (13, 58)	12 (12, 42)	26
	93	85	178

$$\begin{aligned} \chi^2_{ER} &= 0.14 & 2 \text{ FG} \\ \chi^2_{TH} &= 5.99 & 5 \% \end{aligned}$$

BEOBACHTETE HÄUFIGKEIT : OHNE KLAMMER

ERWARTETE HÄUFIGKEIT : MIT KLAMMER

Tabelle 8. Vergleich der Kontrolle- und Varizen-
gruppe mit dem χ^2 -Test.

Mittlerer α -2 $\geq 60^\circ$ - Wert beträgt bei der Kontrollgruppe $66,9^\circ$ und bei der Varizengruppe $68,4^\circ$. Sowohl der t-Test als auch der U-Test ergaben im Vergleich keine signifikanten Unterschiede.

Die Tr-Werte waren in beiden Gruppen normal verteilt. Tr beträgt im Mittel bei der Kontrollgruppe 7,2 Minuten und bei der Varizengruppe 6,04 Minuten. Im t-Test bestand auf einer 1 %-Ebene im Vergleich ein signifikanter Unterschied. Der U-Test ergab ebenfalls eine Signifikanz und zwar auf einer 5 %-Ebene. Im χ^2 -Test konnte bei einer Häufigkeitsbetrachtung der α -2-Werte auf einer 5 %-Ebene keine Signifikanz festgestellt werden. Die Befunde und der Vergleich sind auf Tabelle 8 dargestellt.

In Abbildung 5 sind diese Werte neben den Werten der Kontroll- und Risikogruppe prozentual aufgetragen. Normale Befunde fanden sich, wie schon erwähnt, bei der Kontrollgruppe bei 65,6 % der Patienten und bei der Varizengruppe bei 68,2 % der Patienten. Stark pathologische Werte waren bei beiden Gruppen ebenfalls fast gleich prozentual vertreten (15 % bei der Kontrollgruppe und 17,7 % bei der Varizengruppe). Prozentual gesehen unterscheiden sich auch nicht wesentlich die mittelstark pathologischen α -2-Werte (19,4 % bei der Kontrollgruppe und 14,1 % bei der Varizengruppe).

3.3. PAT III-Befunde bei operierten Patienten

Über das Thrombozytenaggregationsverhalten vor, während und nach Operation bei Patienten mit primären Varikosen

	Symbol	$\alpha_1 > 0$		α_2				τ	
		Vor OP	Während OP	≤ 40		> 40		Vor OP	Während OP
				Vor OP	Während OP	Vor OP	Während OP		
Anzahl der Werte (Patienten)	n	16	9	23	29	11	4	16	9
Mittelwert (geometrisch)	$\bar{x}_G$	4,5	4,3	6,3	5,8	52,3	47,0	5,4	6,4
Standardabweichung	s	2,0	1,9	2,6	2,4	1,2	1,05	1,6	1,5
Bereich der einzelnen Werte									
Statische Sicherheit 95%	$\bar{x}/s^2$	1,1	1,25	0,95	1,0	34,9	42,3	2,0	3,0
	$x \cdot s^2$	17,9	15,0	42,0	32,8	78,2	52,2	13,0	14,0
t - errechnet (t_{err})		0,13		0,36		1,03		0,98	
t - theoretisch (t_{th})		2,11		2,0		2,16		2,07	
t err t_{th}		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant	
t err t_{th}									

Tabelle 9. PAT III-Befunde bei 34 Varizenträgern vor und während der Operation.

(Stammvarikose der V. saphena magna und/oder parva mit chronisch-venöser Insuffizienz), die sich einer Operation nach Babcock und Cockett unterzogen haben, liegen bis jetzt unseres Wissens keine Untersuchungen vor. Nachdem sich gezeigt hat, daß bei der Varizengruppe im Vergleich zur Normalgruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombozytenaggregation besteht, beschäftigte uns die Frage, ob während der Varizen-Operation und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation eine gesteigerte Plättchenaggregationsneigung besteht.

3.3.1. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und während der Operation

Bei einer Gruppe von 34 Patienten wurden alpha-1-, alpha-2- und Tr-Werte vor und während der Operation untersucht und zusammen verglichen. Es lag auch bei dieser Gruppe eine schiefe Verteilung vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Bei einem Vergleich der alpha-1 und alpha-2-Werte vor und während der Operation ergab sich keine Signifikanz. Die alpha-2-Werte wurden auf normale Werte ($\alpha\text{-}2 \leq 40\%$) und pathologische Werte ($\alpha\text{-}2 > 40^\circ$) verteilt. Der geometrische Mittelwert vor der Operation für $\alpha\text{-}2 \leq 40^\circ$ beträgt 6,3 % und während der Operation 5,8 %. Mittels t-Test konnte im Vergleich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der geometrische Mittelwert für alpha-2-Werte in pathologischen Bereichen ($\alpha\text{-}2 > 40^\circ$) beträgt vor der Operation $52,3^\circ$ und während der Operation $47,7^\circ$. Ein signifikanter Unterschied konnte im Vergleich

	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 > 0$	
Vor	a 18 (21, 11)	b 16 (12, 88)	a + b 34
Während	c 23 (19, 88)	d 9 (12, 12)	c + d 32
OP	a + c 41	b + d 25	a + b + c + d 66

$$\chi^2 = 2.51 < \chi^2_{th} = 3.8$$

	$\alpha_2 \leq 40$	$\alpha_2 > 40$	
Vor	a 23 (26, 39)	b 11 (7, 16)	a + b 34
Während	c 29 (25, 61)	d 4 (7, 39)	c + d 33
OP	a + c 52	b + d 15	a + b + c + d 67

$$\chi^2 = 2.87 < \chi^2_{th} = 3.8$$

	Tr = 0	Tr > 0	
Vor	a 18 (21, 12)	b 16 (12, 88)	a + b 34
Während	c 23 (19, 88)	d 9 (12, 12)	c + d 32
OP	a + c 41	b + d 25	a + b + c + d 66

$$\chi^2 = 2.51 < \chi^2_{th} = 3.8$$

Tabelle 10. χ^2 -Test bei 34 Varizenträgern vor und während der Operation.

	Symbol	$\alpha_1 > 0$		α_2				T_r	
		Vor OP	nach OP	≤ 40		> 40		Vor OP	nach OP
				Vor OP	nach OP	Vor OP	nach OP		
Anzahl der Werte (Patienten)	n	13	11	22	22	9	6	12	11
Mittelwert (geometrisch)	$\bar{x}_G$	6,2	4,2	6,5	5,3	53,0	52,5	4,8	5,8
Standardabweichung	s	1,8	1,9	2,8	2,2	1,25	1,20	1,6	1,4
Bereich der einzelnen Werte									
Statistische Sicherheit 95%	$\bar{x} / s^2$	2,0	1,0	1,0	1,0	34,0	37,0	2,0	3,0
	$x \cdot s^2$	20,0	16,0	43,0	24,0	83,0	74,0	13,0	12,0
t - errechnet (t_{err})		1,49		0,79		0,09		1,1	
t - theoretisch (t_{th})		2,07		2,02		2,16		2,07	
$t_{err} \quad t_{th}$		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant	
$t_{err} \quad t_{th}$									

Tabelle 11. PAT III-Befunde bei 31 Varizenträgern vor und sofort nach der Operation.

mit dem t-Test ebenfalls nicht festgestellt werden. Dasselbe gilt auch für die Tr-Werte. Der mittlere Tr-Wert von 5,4 Minuten vor der Operation unterscheidet sich nicht signifikant von dem Tr-Wert während der Operation, der 6,4 Minuten beträgt.

Bei der Häufigkeitsanalyse besteht im χ^2 -Test zwischen alpha-1-, alpha-2- und Tr-Werten vor und während der Operation kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

3.3.2. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und sofort nach der Operation

Es wurde eine Gruppe von 31 Patienten vor und sofort nach der Operation untersucht. Sofort nach der Operation heißt, daß die Patienten eine halbe Stunde nach Operationsende in ihren Zimmern sind und dann bei ihnen Blut abgenommen wurde.

Bei dieser Patientengruppe lag ebenfalls eine schiefe Verteilung vor, so daß ein geometrischer Mittelwert ausgerechnet wurde. Die Daten waren nach dieser Transformation normal verteilt, so daß zum Vergleich der t-Test herangezogen wurde. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied auf der 5 %-Ebene im Vergleich zu alpha-1-, alpha-2- und Tr-Werte vor und gleich nach der Operation. Die Befunde sind in Tabelle 11 zusammen dargestellt.

Der geometrische Mittelwert beträgt für alpha-1 $> 0^\circ$, vor der Operation $6,2^\circ$ und nach der Operation $4,2^\circ$. Somit besteht kein signifikanter Unterschied. Eine statistische Signifikanz besteht ebenfalls nicht im Vergleich zu den normalen

	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 > 0$		$\alpha_2 \leq 40$	$\alpha_2 > 40$		$\text{Tr} = 0$	$\text{Tr} > 0$	
Vor OP.	a 17 (17.8)	b 13 (12.2)	a + b 30	a 22 (23.12)	b 9 (7.88)	a + b 31	a 17 (17.5)	b 12 (11.5)	a + b 29
nach OP.	c 18 (17.2)	d 11 (11.8)	c + d 29	c 22 (20.88)	d 6 (7.12)	c + d 28	c 18 (17.5)	d 11 (11.5)	c + d 29
	a + c 35	b + d 24	a + b + c + d 59	a + c 44	b + d 15	a + b + c + d 59	a + c 35	b + d 23	a + b + c + d 58

$\chi^2 = 0.18 < \chi^2_{th} = 3.8$

$\chi^2 = 0.45 < \chi^2_{th} = 3.8$

$\chi^2 = 0.07 < \chi^2_{th} = 3.8$

Tabelle 12. χ^2 -Test bei 31 Varizenträgern vor und sofort nach der Operation.

	Symbol	$\alpha_1 > 0$		α_2				Γ_r	
		Vor OP	1 Tag nach OP	≤ 40		> 40		Vor OP	1 Tag nach OP
				Vor OP	1 Tag nach OP	Vor OP	1 Tag nach OP		
Anzahl der Werte (Patienten)	n	34	29	25	26	19	17	35	29
Mittelwert (geometrisch)	$\bar{x}_G$	<u>4,1</u>	<u>3,9</u>	<u>8,2</u>	<u>7,9</u>	<u>60,2</u>	<u>54,9</u>	<u>7,2</u>	<u>7,6</u>
Standardabweichung	s	1,8	1,7	3,4	3,4	1,2	1,15	1,65	1,44
Bereich der einzelnen Werte									
Statistische Sicherheit 95%	$\bar{x}/s^2$ $x \cdot s^2$	1,0 13,0	1,0 11,0	0,7 94,5	0,7 90,0	42,0 87,0	42,0 73,0	3,0 20,0	4,0 16,0
t - errechnet (t_{err})		0,44		0,12		1,67		0,58	
t - theoretisch (t_{th})		2,00		2,02		2,03		2,00	
t_{err} t_{th}		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant		nicht Signifikant	
t_{err} t_{th}									

Tabelle 13. PAT III-Befunde bei 44 Varizenträgern vor und 1 Tag nach der Operation.

alpha-2-Werten ($\alpha_2 \leq 40^\circ$) vor und nach der Operation. Im Mittel lag α_2 vor der Operation um $6,5^\circ$ und nach der Operation um $5,3^\circ$.

Pathologische α_2 -Werte finden sich auf gleichem Niveau. Vor der Operation beträgt der α_2 $53,0^\circ$ und gleich nach der Operation $52,5^\circ$. Ein signifikanter Unterschied konnte somit nicht festgestellt werden.

Tr-Werte unterscheiden sich signifikant auch nicht. Tr beträgt vor der Operation 4,8 Minuten und nach der Operation 5,8 Minuten. Die Häufigkeitsanalyse mit dem χ^2 -Test ergab im Vergleich zu den Daten vor und gleich nach der Operation keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12).

3.3.3. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und 1 Tag nach der Operation

Die Gruppe, die vor und 1 Tag nach der Operation untersucht wurde, umfaßt 44 Patienten. Bei der Untersuchung auf Normalverteilung zeigte sich, daß bei dieser Gruppe auch eine schiefe Verteilung vorliegt, so daß wiederum geometrische Mittelwerte ausgerechnet wurden. Zum Teil konnte danach der t-Test benutzt werden.

Zwischen den α_1 -Werten vor und 1 Tag nach der Operation fand sich kein signifikanter Unterschied - Tabelle 13.

Der Mittelwert für die normalen α_2 -Werte beträgt vor der Operation $8,2^\circ$ und 1 Tag nach der Operation $7,9^\circ$.

Auf der 5 %-Ebene besteht zwischen diesen Werten kein signifikanter Unterschied.

	$a_1 = 0$	$a_1 > 0$		$a_2 \leq 40^0$	$a_2 > 40^0$		$Tr = 0$	$Tr > 0$	
Vor	a 12 (12, 69)	b 34 (33, 31)	a + b 46	a 25 (25, 79)	b 19 (18, 21)	a + b 44	a 12 (12, 82)	b 35 (29, 82)	a + b 47
OP									
1 Tag nach	c 12 (11, 31)	d 29 (29, 69)	c + d 41	c 26 (25, 21)	d 17 (17, 79)	c + d 43	c 12 (11, 18)	d 29 (29, 82)	c + d 41
OP									
	a + c 24	b + d 63	a + b + c + d 87	a + c 51	b + d 36	a + b + c + d 87	a + b 24	b + d 64	a + b + c + d 88

$$\chi^2 = 0.11 < \chi^2_{th} = 3.8$$

$$\chi^2 = 0.12 < \chi^2_{th} = 3.8$$

$$\chi^2 = 0.15 < \chi^2_{th} = 3.8$$

Tabelle 14. χ^2 -Test bei 44 Varizenträgern vor und 1 Tag nach der Operation.

	Symbol	$\alpha_1 > 0$		α_2				α_3	
		Vor OP		2 Tage nach OP		40		40	
		Vor	OP	Vor	OP	Vor	OP	Vor	OP
Anzahl der Werte (Patienten)	n	44		50		44		42	
Mittelwert (geometrisch)	$\bar{x}_G$	5,9		6,1		6,0		8,5	
Standardabweichung	s	1,8		1,7		2,65		2,8	
Bereich der einzelnen Werte									
Statische Sicherheit 95%	$\bar{x}/s^2$	2,0		2,0		1,0		1,0	
	$\bar{x} \cdot s^2$	19,0		19,0		42,0		66,0	
t - errechnet (t_{err})		0,32				1,58		2,55	
t - theoretisch (t_{th})		2,00				2,00		2,00	
$t_{err} < t_{th}$		nicht Signifikant				nicht Signifikant		nicht Signifikant	
$t_{err} > t_{th}$								Signifikant	

Tabelle 15. PAT III-Befunde bei 78 Varizenträgern vor und 2 Tage nach der Operation.

Pathologische alpha-2-Werte unterscheiden sich auch nicht signifikant. Alpha-2 beträgt vor der Operation $60,2^{\circ}$ und 1 Tag nach der Operation $54,9^{\circ}$.

Zwischen den Tr-Werten besteht ebenso keine Signifikanz.

Vor der Operation lag der Tr-Wert mit 7,2 Minuten nicht wesentlich höher als 1 Tag nach der Operation - 7,6 Minuten. Der χ^2 -Test zeigt bei der Häufigkeitsbetrachtung, daß zwischen den alpha-1-, alpha-2- und Tr-Werten vor und 1 Tag nach der Operation kein signifikanter Unterschied besteht - Tabelle 14.

3.3.4. Darstellung und Vergleich der Ergebnisse vor und 2 Tage nach der Operation

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Diese Gruppe umfaßt die größte Zahl von operierten Patienten. Es wurden 78 Patienten vor und 2 Tage nach der Operation mit PAT III untersucht. Auch bei dieser Gruppe lag, wie bei den vorangegangenen 3 Gruppen, eine schiefe Verteilung vor. Nach Ausrechnen von geometrischen Mittelwerten konnte der t-Test zum Vergleich herangezogen werden.

Zwischen den alpha-1-Werten vor und 2 Tage nach der Operation besteht keine Signifikanz.

Normale alpha-2-Werte unterschieden sich auf einer 5 %-Ebene auch nicht signifikant. Vor der Operation beträgt alpha-2 im mittel $6,0^{\circ}$ und nach Operation $8,5^{\circ}$. Ein statistischer Vergleich zeigt, daß sich pathologische alpha-2-Werte vor und 2 Tage nach der Operation auf der 5 %-Ebene signifikant unterscheiden. Während alpha-2 vor der Operation im mittel

	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 > 0$		$\alpha_2 \leq 40$	$\alpha_2 > 40$		$Tr = 0$	$Tr > 0$	
Vor OP	a 34 (29, 44)	b 44 (48, 56)	a + b 78	a 44 (44, 42)	b 34 (33, 58)	a + b 78	a 34 (29, 66)	b 43 (47, 34)	a + b 77
2 Tage nach OP	c 23 (27, 56)	d 50 (45, 44)	c + d 73	c 42 (41, 58)	d 31 (31, 42)	c + d 73	c 23 (27, 34)	d 48 (43, 66)	c + d 71
	a + c 57	b + d 94	a + b + c + d 151	a + c 86	b + d 65	a + b + c + d 151	a + c 57	b + d 91	a + b + c + d 148

$\chi^2 = 2.34 < \chi^2_{th} = 3.8$

$\chi^2 = 0.02 < \chi^2_{th} = 3.8$

$\chi^2 = 2.16 < \chi^2 = 3.8$

Tabelle 16. χ^2 -Test bei 78 Varizenträgern vor und 2 Tage nach der Operation.

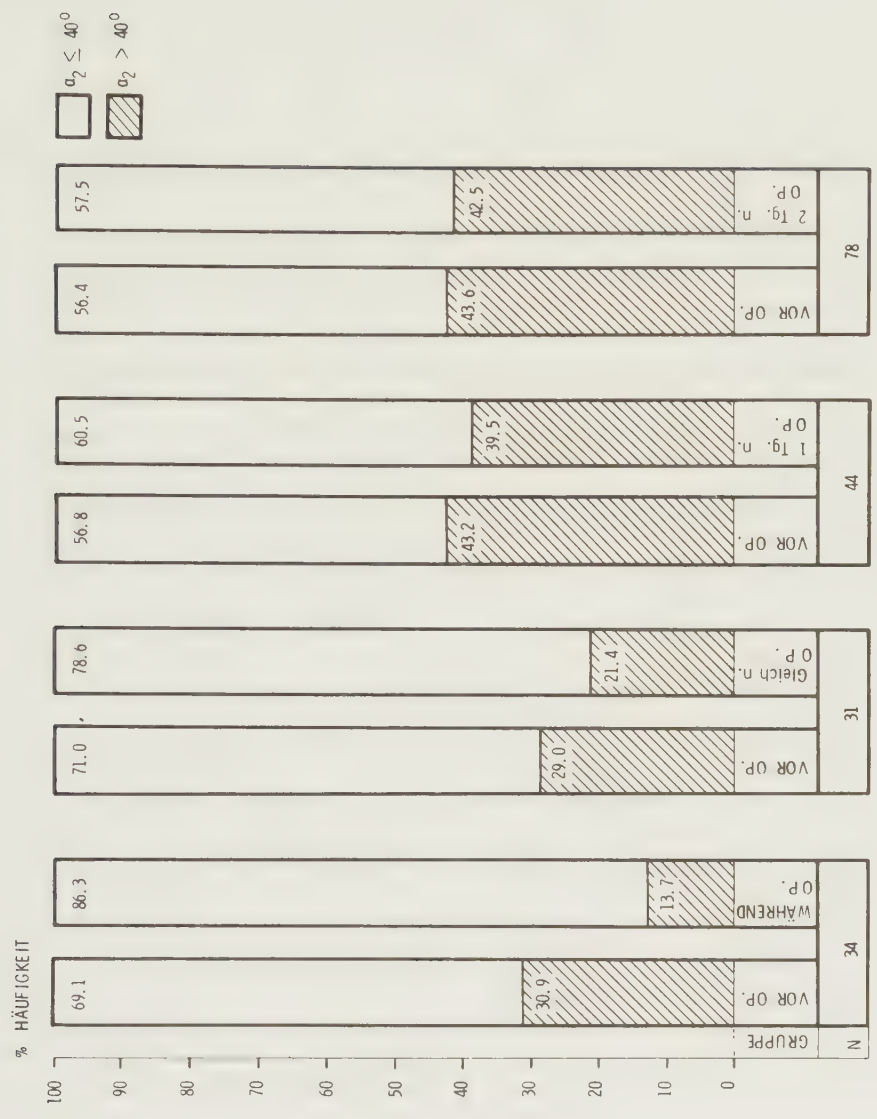


Abbildung 6. Häufigkeit gesteigerter Plättchenaggregation bei Varizenträgern vor und zu verschiedenen Zeiten nach der Operation.

58,6° beträgt, beträgt sie 2 Tage nach der Operation 52,4°.

Die Tr-Werte zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Der geometrische Mittelwert für Tr vor der Operation zeigt einen Wert von 5,4 Minuten und 2 Tage nach der Operation 6,2 Minuten. Im X^2 -Test zeigt sich beim Häufigkeitsvergleich zwischen alpha-1-, alpha-2- und Tr-Werte keine Signifikanz (Tabelle 16). Prozentual ausgedrückt bestehen vor der Operation pathologische alpha-2-Werte bei 43,5 % der Patienten und 2 Tage nach der Operation bei 42,4 % der Patienten. Das prozentuale Verhalten wurde bei allen 4 Gruppen nochmals in Abbildung 6 aufgeführt.

Diskussion

Die Bedeutung der Gefäßkrankheiten in unserer Zeit widerspiegeln sich in deprimierenden Zahlen, die in der Einleitung aufgeführt wurden. In der letzten Instanz wird unser Leben durch den Zustand unserer Gefäße limitiert (Koronarien, Hirngefäße). Dadurch sind die Gefäßkrankheiten und Prozeße, die dazu führen, seit Jahren Ziel intensiver Forschungen geworden. Die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren zeigen, daß bei der Thrombogenese viele Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Die ersten Reaktionen, die in vivo zur Entstehung eines Thrombus führen, sind trotz großer Bemühungen nicht völlig abgeklärt. Die Reaktionen, die sich in in vitro Modellen abspielen, erlauben nur bedingt auf die Verhältnisse in der Blutbahn zu schließen. Bei der Pathogenese von Thromben hat die Virhof'sche Trias nach wie vor ihre Bedeutung beibehalten. Dabei kommt dem Intimaschaden und der Stase des Blutstroms eine größere Bedeutung zu als den Veränderungen der Blutzusammensetzung. Thrombozytenadhäsion und -aggregation an einem durch Läsion veränderten Gefäßwandbereich sind wahrscheinlich erste Schritte bei Entstehung und Wachstum arterieller und vielleicht auch venöser Thromben. Eine Beziehung zwischen einer gesteigerten Thrombozytenaggregation und Entstehung von Thromben und Entwicklung arteriosklerotischer Herde wurde seit Jahren von vielen Kliniken und Pathologen vermutet. Schon vor über 100 Jahren schrieb Bizzozero über die Rolle der Blutplättchen bei der Thrombusentstehung: "Die vom Blutstrom fortgerissenen Blutplättchen

werden, sobald sie an der ledierten Stelle der Wand kommen, angehalten. Nach und nach an Volumen zunehmend, erfüllt der Thrombus bald das Gefäßlumen und behindert immer mehr den Blutstrom. Ist dieser stark, so kommt ein Augenblick, wo er das Hindernis überwindet und den ganzen Thrombus oder einen Teil desselben fortreißt (Blutplättchenembolus) " . Seine exakten Zeichnungen darüber entsprechen ganz unseren heutigen Beobachtungen. Seit Jahrzehnten gewinnt daher die Suche nach Plättchenfunktionstests, die eine gesteigerte Haft- oder Aggregationsneigung der Plättchen ermitteln, allgemeines Interesse. Für die klinischen Zwecke haben sich am besten fotometrische Verfahren bewährt. Im Unterschied zum PAT III nach Breddin ist bei den von Born (1962) und O'Brien (1962) beschriebenen Verfahren zur Aggregationsmessung stets eine Zugabe eines Aggregationsauslösers (ADP, Kollagen, Adrenalin, Fibrin) notwendig.

Soll eine gesteigerte Aggregationsneigung mit Hilfe der induzierten Aggregation (Borntest) erfaßt werden, so ist das nur während einem bestimmten kurzen Zeitintervall nach Blutentnahme möglich. PAT I und PAT III liefern dagegen über einen längeren Zeitraum (1-4 Stunden) konstante Ergebnisse. Während die visuelle Auswertung im PAT I nicht ganz frei von subjektiven Einflüssen seitens der Untersucher sein kann, sind die subjektiven Einflüsse im PAT III fast gänzlich ausgeschlossen. Während man mit PAT I nur die stationäre Endphase eines eventuell stattgefundenen Aggregationsvorgehens beurteilen kann, ergibt sich im PAT III darüber hinaus die Möglichkeit, den zeitlichen Ablauf der Aggregation zu untersuchen. Für die Beurteilung der Aggregationsneigung

im PAT III erwiesen sich 2 Parameter als geeignet, zu einem der Winkel α_2 , der ein Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit darstellt und zum anderen Tr = Reaktionszeit (je kleiner die Tr -Zeit, desto schneller tritt die maximale Reaktion ein).

Die früheren Untersuchungen von Breddin und seiner Arbeitsgruppe haben wahrscheinlich gemacht, daß eine gesteigerte Plättchenaggregationsneigung als möglicher Indikator für eine vorhandene degenerative Gefäßkrankheit zu betrachten ist. Zwischen Entstehung und Fortschreiten arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen und gesicherten Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus) bestehen enge Beziehungen, die noch nicht völlig abgeklärt sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer Risikogruppe (N 111), Varizen-Gruppe (N 85) und einer Gruppe von klinisch gesunden Probanden (N 93), die Aggregationstendenz der Thrombozyten mit dem PAT III nach Breddin beurteilt. Zusätzlich wurde mit dem PAT III das Thrombozytenaggregationsverhalten bei verschiedenen Gruppen von Patienten, die an primären Varizen operiert wurden, vor, während, sofort nach sowie 1 und 2 Tage nach der Operation untersucht.

Die Arbeiten von Breddin und seiner Arbeitsgruppe (Jäger, Krzywánek, Pietsch, Riese, Göbels, Winkelberger, Ziemer) haben zur Standardisierung der PAT III-Methode geführt, so daß man reproduzierbare und zuverlässige Ergebnisse bekommt. D.h., daß man unter bestimmten Bedingungen (siehe Methodik) bei Patienten mit pathologischen PAT III-Befunden bei

wiederholter Untersuchung wieder pathologische Befunde gewinnt. Das konnten wir ebenfalls bestätigen. Bei 125 Patienten, die zweimal untersucht wurden, konnten zwischen den ersten und zweiten Untersuchungsergebnissen sowohl mit dem t-Test als auch mit dem X^2 -Test kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Methode liefert also auch in unseren Händen vertrauenswürdige Ergebnisse, so daß ein Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Kliniken durchaus möglich erscheint.

Die früheren Untersuchungen über das Thrombozytenaggregationsverhalten bei Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinfarkt und Gefäßkrankheiten sind zum Teil in der Literatur widersprüchlich. Seit 1960 berichteten Murphy und Mustard in einer Reihe von Arbeiten über Thrombozytenablagerungen an der Gefäßwand, die sie für einen wichtigen Faktor bei der Entstehung von arteriosklerotischen Herden hielten. Sie fanden bei Arteriosklerosekranken häufig eine gesteigerte Thrombozytenadhäsivität und einen gesteigerten Plättchenumsatz.

Rosenberg und Stormorken (1967) konnten nach ADP-Zugabe im Borntest im PRP von Herzinfarktpatienten keine Unterschiede gegenüber normalem PRP nachweisen. Die Untersuchungen von Steele und Mitarbeitern (1973) ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen ADP- und kollageninduzierter Aggregation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (mit und ohne überstandenen Infarkt) und der Kontrollgruppe. Das Aggregationsverhalten korrelierte auch nicht mit den Serum Cholesterin- und Triglyceridwerten.

Breddin und Mitarbeiter (1965) konnten mit PAT I eine gesteigerte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit arterieller Gefäßerkrankung, venöser Thrombose und Patienten mit Diabetes mellitus feststellen. Diese Befunde konnten von ihm (1975, 1976 und 1977) durch den PAT III ebenfalls bestätigt werden. Heath und Mitarbeiter (1971) sowie Hassanein und Mitarbeiter (1972) berichten über eine gesteigerte Thrombozytenaggregation und fehlende Desaggregation bei der ADP-induzierten Aggregation im PRP von Diabetikern. Passa und Mitarbeiter (1974) konnten bei Diabetikern diese Befunde bestätigen. Mit Kollagen dagegen fanden sich keine Unterschiede gegenüber gesunden Probanden.

Haanen und Holdrinet (1968) fanden keinen Unterschied bei der ADP-induzierten Aggregation zwischen Gesunden und Diabetikern, Urämikern und Patienten mit einem Willebrand-Syndrom. Zahavi und Dreyfuss (1969) konnten bei der Untersuchung mit PRP von Herzinfarktpatienten eine verstärkte Aggregation nach ADP-Zugabe feststellen. Zu denselben Ergebnissen kamen Mac Kee und Mitarbeiter (1969) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Die Ergebnisse mit dem PAT I und III von Breddin und Mitarbeitern sind dagegen übereinstimmend. Sie fanden eine deutliche Thrombozytenaggregationsneigung bei Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Verschußkrankheit, koronarer Herzkrankheit und anderen thrombembolischen Erkrankungen. Auch bei klinisch Gesunden fanden sie mit steigendem Alter eine Zunahme der gesteigerten Aggregation. Breddin führte dies zurück auf die Zunahme arteriosklerotischer Gefäßveränderungen mit

zunehmendem Alter ohne klinisch erkennbare Auswirkungen. Eine erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten bei den erwähnten Erkrankungen führte Breddin (1968) auf einen "plättchenaggregierenden Faktor" -PAF- zurück, der schon intravasal aktiviert wird. Eine gesteigerte Aggregationstendenz der Thrombozyten kommt nicht zustande durch Veränderungen der Thrombozyten selbst, sondern durch diesen PAF, das sich als ein hochmolekulares Plasmaprotein präsentiert.

Bei den Untersuchungen mit dem PAT I konnten G. Fahrnschon (1967), M. Bald (1973) und E. S. Pietsch-Berger (1974) zeigen, daß man bei Patienten mit Zustand nach thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose, Zustand nach Herzinfarkt und Diabetes mellitus, signifikant häufiger pathologische PAT 4 und 5 -Befunde findet. Mit dem PAT III kamen die verschiedenen Untersucher bei der Untersuchung von Patienten mit den oben genannten Erkrankungen kürzlich zu prinzipiell gleichen Resultaten - Stern (1975), Gerlach (1977). Die Ergebnisse über die Häufigkeit pathologischer PAT-Befunde bei klinisch Gesunden in dieser Arbeit korrelieren sehr eng mit den Ergebnissen, die Stern in Frankfurt bei der Untersuchung von klinisch gesunden Probanden fand. Bei der Untersuchung von 93 klinisch Gesunden im Alter zwischen 40 - 65 Jahren fanden wir mit dem PAT III bei 65,6 % normale Befunde, 19,4 % zeigten mittelstark pathologische PAT-Befunde und 15 % stark pathologische Aggregationsneigung der Thrombozyten ($\alpha\text{-2} \geq 60^{\circ}$). Ca. 1/3 der Gesunden in diesem Alter zeigt somit eine gesteigerte Thrombozytenaggregationsneigung

ohne klinisch faßbare Arteriosklerosezeichen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Stern, der 1975 in Frankfurt/Main ein Kollektiv von klinisch gesunden Probanden untersuchte. Er fand bei dem Gesamtkollektiv bei 65 % normale Befunde, 16 % mittelstark pathologische Befunde und bei 19 % stark pathologische Befunde. In seiner Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren lagen die normalen Befunde zwischen 48/59 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Er und Gerlach mit dem PAT I-Test. Das spricht dafür, daß unsere Untersuchungsergebnisse durchaus vergleichbar sind und daß man dadurch die Ergebnisse an größeren Patientenkollektiven addieren könnte.

Bei klinisch gesunden Probanden findet man also bei ca. 35 % eine gesteigerte Plättchenaggregationsneigung. Das ist möglicherweise auf einen klinisch nicht manifesten und faßbaren Arterioskleroseprozeß, der mit steigendem Alter zunimmt, zurückzuführen.

Bei unserer Risikogruppe, bei der es sich um Patienten mit Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschußkrankheit und koronarer Herzkrankheit handelte, findet man im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 3-mal häufiger pathologische PAT-Befunde. Bei 77,5 % Patienten dieser Gruppe fanden wir pathologische PAT-Werte.

In dieser Arbeit wurden keine prozentualen Unterteilungen auf Patienten mit arterieller Verschußkrankheit, koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus vorgenommen, weil ein großer Prozentanteil von Patienten mit AVK gleichzeitig auch eine klinisch manifeste oder latente koronare Herzkrank-

heit haben. Die Patienten mit langjährigem, klinisch manifesten Diabetes mellitus haben sehr häufig sowohl eine AVK als auch eine KHK, so daß uns vom klinischen und therapeutisch praktischen Gesichtspunkt diese Differenzierung nicht sinnvoll erschien. Die Ergebnisse, die wir bei der Risikogruppe fanden, stimmen auch mit den Befunden überein, die Gerlach, Bald und Stern isoliert bei Patienten mit Diabetes mellitus, AVK und KHK fanden. Das untermauert die These, daß die Thrombozyten bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßprozeßen eine große Rolle spielen und daß der PAT III ein geeignetes Verfahren ist, eine Risikogruppe mit pathologisch gesteigerter Plättchenaggregation zu erkennen. Der Test besagt dabei nicht, welche pathophysiologischen Mechanismen sich an der Gefäßwand abspielen. Eine Erklärung bieten Ross und Harker (1971) mit ihren neuen Thesen, daß aus Thrombozyten freigesetzte Faktoren das Auswandern glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima bewirken. Von diesen Autoren wurden als geeigneter Test zur Erfassung des Arterioskleroserisikos -Plättchenlebenszeitbestimmung- empfohlen. Über das Aggregationsverhalten der Thrombozyten bei Patienten mit primären Varikosen lagen bis jetzt keine ausführlichen Untersuchungen vor. Gerlach fand bei 22 Patienten mit Varikose keine Differenz im Vergleich zum Normalkollektiv. Statistische Angaben lassen den Schluß zu, daß heute in der Bundesrepublik Deutschland ca. 30 % der Population an einer chronisch-venösen Insuffizienz infolge der Stammvarikose der V. saphena magna und/oder parva leidet. Aus diesen Gründen erschien uns die Untersuchungen über das Thrombozytenaggregationsverhalten

bei einer größeren Zahl der Patienten mit primären Varikosen mit unauffälligem tiefen Becken- und Beinvenensystem, bei denen die Diagnose durch ascendierende Preßphlebographie bestätigt werden konnte, von Bedeutung. Bei der Gruppe fanden wir gleiche Ergebnisse wie bei der Kontrollgruppe. Bei 31,8 % der Patienten dieser Gruppe findet man pathologisch gesteigerte Plättchenaggregation. Bei der Kontrollgruppe betrug die Zahl der pathologischen Plättchenaggregation 34,4 %.

Ob sich das Aggregationsverhalten während und in verschiedenen Zeitintervallen nach der Operation bei Patienten, die wegen chronischem Krampfaderleiden (Stammvarikose der V. saphena magna und/oder parva) operiert wurden, ändert, war bisher nicht bekannt. Es interessierte uns dabei die Frage, ob bei diesen Patienten mit intaktem tiefen Beinvenensystem während der Operation und in der postoperativen Phase eine gesteigerte Thrombozytenaggregationsneigung besteht. Das Venenstripping bei diesen Patienten wurde nach Babcock und Cockett durchgeführt. Dabei wird das tiefe Beinvenensystem vom chirurgisch traumatischen Vorgehen nicht wesentlich beeinflusst. Es stellt sich die Frage, ob während und nach Operation durch Aktivierung des Extrinsic-Systems durch den chirurgischen Eingriff eine gesteigerte Thrombozytenaggregation induziert wird. Einfluß auf die Thrombozytenaggregation könnten dabei nicht nur das operative Vorgehen, sondern auch Pharmaka haben, die zur Anästhesie benützt werden. Anästhesiemittel, die zur Durchführung dieser Operation appliziert wurden, sind bisher nicht als thrombozytenaggregationshemmende Mittel bekannt. Wegen des geringen Blutverlustes wurden keine

Dextrane infundiert, die die Aggregation der Thrombozyten hemmen könnten. Wir untersuchten 4 verschiedene Gruppen von Patienten zu verschiedenen Zeiten vor und nach der Operation. Eine Gruppe wurde vor und während der Operation untersucht, die zweite vor und gleich nach der Operation, die dritte vor und 1 Tag nach der Operation und die vierte Gruppe vor und 2 Tage nach der Operation.

Bei keiner von diesen 4 Gruppen konnte eine signifikante Änderung des Thrombozytenaggregationsverhaltens während und nach Operation im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen festgestellt werden. D.h., daß die Operation am extrafaszialen Venensystem keinen wesentlichen Einfluß auf die Thrombozytenaggregation hat. Das deckt sich auch sehr gut mit unseren klinischen Beobachtungen. Bei ca. 2.000 Patienten, die in unserer Klinik wegen Krampfaderleidens operiert wurden, wurde bei keinem Patienten eine klinisch manifeste Becken- oder Beinvenenthrombose beobachtet. Das ist sicherlich auch der Thromboseprophylaxe zu verdanken, die in Kompressions-Therapie und sehr früher Mobilisation besteht. Ein Teil dieser Patienten wurden 4 Wochen nach der Operation nachphlebographiert. Dabei wurden am tiefen Beinvenensystem keine postthrombotischen Veränderungen gefunden. Bei einigen Patienten wurden logischerweise Thromben im oberflächlichen Venensystem gefunden (die genauen Angaben fehlen, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist). Das geringe Thromboserisiko bei diesen Patienten ist sicherlich auf mehrere Faktoren zurückzuführen:

1. Die Stase wird durch Kompressions-Therapie und

Frühmobilisation verhindert.

2. Das tiefe Beinvenensystem wird durch schonendes traumatisches Vorgehen nicht lediert.
3. Es besteht keine wesentliche Änderung der Blutzusammensetzung, insbesondere besteht, wie das unsere Untersuchungen zeigt haben, dabei keine gesteigerte Thrombozytenaggregation.

Zusammenfassung

Mit dem fotometrischen Plättchenaggregationstest nach Breddin (PAT III) wurden 383 Patienten mit einer Gefäßerkrankung und 93 gesunde Probanden untersucht. Um die Reliabilität des PAT III zu überprüfen, wurden an 125 Patienten 2 Messungen vorgenommen, die keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Messung zeigte.

Es wurde eine Risikogruppe von 111 Patienten gebildet, bei denen ein klinisch manifester Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine koronare Herzkrankheit bestand. Von den Patienten mit chronischem Krampfaderleiden wurde eine Varizengruppe von 85 Patienten gebildet, bei denen im Vordergrund eine Stammvarikose der V. saphena magna und/oder parva mit chronisch-venöser Insuffizienz standen. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe von 93 gesunden Probanden untersucht. Alle 3 Gruppen befinden sich in einem vergleichbaren Alter zwischen 40 und 65 Jahren.

Eine gesteigerte Aggregationsneigung ($\alpha\text{-2} \geq 60^\circ$) war in der "Risikogruppe" dreimal häufiger als in der Kontrollgruppe. Im χ^2 -Test war der Unterschied auf dem 0,1 %-Niveau signifikant. Bei der Kontrollgruppe fanden wir normale PAT-Ergebnisse bei 65,6 % und bei der Risikogruppe dreimal weniger häufig (22,5 %). Beim Vergleich der gesamten $\alpha\text{-2}$ -Werte mit dem U-Test bestand zwischen der Kontroll- und Risikogruppe auf dem 0,1 %-Niveau ein

signifikanter Unterschied.

Die PAT-Ergebnisse bei der Varizengruppe unterschieden sich in keiner Hinsicht von den Ergebnissen der Kontrollgruppe. Weder mit t-Test noch mit U-Test als auch mit χ^2 -Test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Unsere Untersuchungsergebnisse sind durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Breddin.

Zusätzlich wurde das Aggregationsverhalten der Thrombozyten vor, während, gleich nach, 1 Tag und 2 Tage nach der Operation bei Patienten mit primären Varikosen untersucht. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose der Stammvarikose der V. saphena magna und parva durch aufsteigende Preßphlebographie festgestellt und gleichzeitig unauffällige Verhältnisse des tiefen Bein- und Beckenvenensystems bestätigt. Es zeigte sich beim Vergleich der Ergebnisse vor, während und nach Operation bis zum 2. postoperativen Tag weder mit t-Test noch mit χ^2 -Test eine signifikante Differenz. D.h., daß während der Operation und in der postoperativen Phase mit PAT III keine Zunahme der Plättchenaggregationsneigung festgestellt werden kann. Klinisch wurde bei keinem von diesen Patienten eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose beobachtet.

Literaturverzeichnis

Alexander, K.:

Die diabetischen Angiopathien
Münch. med. Wschr. 112:690 (1970)

Ardlie, N. D., R. L. Kinlough, C. J. Schwartz:

In Vitro Thrombosis and Platelet Aggregation
in Myocardial Infarction
Brit. med. J. 1:888 (1966)

Badawi, H., M. El Sawy, M. Mikhail, A. M. Nomeir, S. Teewfik:

Platelets, coagulation and fibrinolysis in
diabetic and nondiabetic patients with quiescent
coronary heart disease
Angiology 21:511 (1970)

Bald, M.:

Gesteigerte Blutplättchenaggregation als
Risikofaktor für thromboembolische Erkrankungen
Dissertation, Frankfurt/M. (1973)

Bizzozzero, J.:

Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und
dessen Rolle bei der Thrombose und der Blut-
gerinnung
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie
und für klinische Medizin
Hrsg. R. Virchow, Bd. 90, 261-332, 1882, Berlin

Breddin, K.:

Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen
Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)

Breddin, K.:

Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination
bei Gefäßkrankheiten

Schweiz. med. Wschr. 95:655 (1965)

Breddin, K.:

Plättchenaggregation und -agglutination bei
Thrombosen

Zentralblatt f. Phlebologie 6:372 (1967)

Breddin, K., H. Grun, H. J. Krzywanek, W. P. Schremmer:

Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation
Plättchenaggregationstest III. Methodik

Klin. Wschr. 53:81 (1975)

Becker, J.:

The relation of platelet adhesiveness to post-
operative venous thrombosis of the legs

Acta chir. Scand. 138:781 (1972)

Born, G. V. R.:

Quantitative investigations into the aggregation
of blood platelets

J. Physiol. 162:67 (1962)

Damm, G., K. J. Traumann:

Risikofaktoren und Arteriosklerosezeichen bei
Diabetes mellitus. Rheographische Untersuchungen
an 100 Diabetikern.

Med. Klin. 67:587 (1972)

Dintenfass, L., A. Sharp:

Dynamic blood coagulation, thrombus formation and
degradation in patients with peripheral vascular
disease (Arteriosclerosis, including diabetic)

Annals of Surgery 170/984 (1969)

Duguid, J. B.:

Thrombosis as a factor in the pathogenesis
of coronary atherosclerosis
J. Path. Bact. 58:207 (1946)

Fahrnschon, G.:

Normale und gesteigerte Thrombozytenaggregation.
Klinische Untersuchung bei Gesunden, Gefäßkranken
und Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern.
Dissertation, Frankfurt/M. (1967)

Frost, H. et al.:

Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen
Verschlußkrankheiten
Klin. Wschr. 46., 1099-1104, 1968, H. 20

Haerem, J. W.:

Platelet aggregates in intramyocardial vessels
of patients dying suddenly and unexpectedly of
coronary artery disease
Atherosclerosis, 199-213, 1972 Vol. 15

Harker, L. A. et al.:

Arterial and venous thromboembolism: kinetic
characterization and evaluation of therapy.
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica,
Vol. XXXI, 189-203, 1974, No. 2,
Schattauer Stuttgart-New York

Harker, L. A. et al.:

Homocystinemia - vascular injury and arterial
thrombosis.
The New England Journal of Medicine,
Vol. 291, 537-543, Sept. 12, 1974, No. 11

Hassanein, A. A., Th. A. El-Graf, Z. El-Baz:

Platelet aggregation in diabetes mellitus and
the effect of insulin in vivo on aggregation
Thromb. Diath. Haemorrhag. 27:114 (1972)

Hellem, J.:

Adenosinediphosphate induced platelet adhesive-
ness in diabetes with complications
Acta med. scand. 190:291 (1971)

Hellem, J., P. A. Owren:

The mechanism of the haemostatic functions of
blood platelets
Acta haemat. 31:230 (1964)

Horlick, L.:

Platelet adhesiveness in normal persons and
subjects with atherosclerosis
Am. J. Cardiol. 8:459 (1961)

Hume, M.:

Platelet adhesiveness and other coagulation
factors in thrombophlebitis
Surgery 59:110 (1966)

Kappert, A.:

Lehrbuch und Atlas der Angiologie
Verlag Hans Huber, 4. Aufl. (1969)

Krzywanek, H. J., K. Breddin:

Der Plättchenaggregationstest (PAT)
Das Medizinische Laboratorium 25 Heft 5 (1972)

Krzywanek, H. J., J. Beyer, W. Doden, K. Breddin:

PARD-Studie (Plättchenaggregation als Risiko-
faktor bei Diabetikern)
Noch unveröffentlicht, DFG-Antrag

Kwaan, H. C., J. A. Colwell, S. Cruz, N. Suwanela,
J. G. Dobbie:

Increased platelet aggregation in diabetes
mellitus

J. Lab. Clin. Med. 80:236 (1972)

Moolten, S. E., L. Vroman:

The adhesiveness of blood platelets in thrombo-
embolism and haemorrhagic disorders. I. Measurement
of platelet adhesiveness by the glasswool filter
Am. J. clin. Path. 19:701 (1949)

Mustard, J. F., E. A. Murphy, H. C. Rowsell, H. G. Downie:

Platelets and atherosclerosis

J. Atheroscl. Res. 4:1 (1964)

Mustard, J. F. et al.:

The relationship between thrombosis and atherosclerosis.
Editions du Centre National de la Recherche Scientifique,
15 Quai Anatole-France, Paris VII^e, 605-632, 1968

Mustard, J. F.:

Platelets, thrombosis and vascular disease

Canad. med. Ass. J. 85:621 (1961)

O'Brien, J. R., S. Jamieson, M. Etherington, M. R. Klaber:

Stressed template bleeding-time and other platelet-
function tests in Myocardial infarction

Lancet I:694 (1973)

O'Brien, J. R.:

The adhesiveness of native platelets and its
prevention

J. Clin. Path. 14:140 (1961)

Payling-Wright, H.:

'The adhesiveness' of blood platelets in normal subjects with varying concentration of anti-cogulants

J. Path. Bact. 53:255 (1941)

Pietsch-Berger, E. S.:

Vergleichende Untersuchungen mit dem Plättchen-aggregationstest nach Breddin (PAT I) und dessen photometrischer Variante (PAT II) an gesunden Versuchspersonen und Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern

Dissertation, Frankfurt/M. (1974)

Ross, R. et al.:

Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell

Science 180, 1332-1339, 1973

Ross, R. and J. Glomset:

Atherosclerosis

University of Washington, Medicine

Vol. 1, No. 2, 3-8, Summer 1974 (Health Sciences Information Services, E-305, SC-60, Seattle, Washington 98 195)

Salzman, E. W.:

Measurement of platelet adhesiveness

J. Lab. Clin. Med. 62:724 (1963)

Sjögren, A., L.-E. Böttiger, G- Biörck, F. Wahlberg,

L. A. Carlson:

Adenosine-diphosphate-induced platelet adhesiveness in patients with ischaemic heart disease

Acta med. scand. 187:89 (1970)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

" Das Aggregationsverhalten der Thrombozyten
bei Patienten mit arteriellen und venösen
Krankheiten "

in der William Harvey Klinik in Bad Nauheim unter der Leitung von Herrn Dr. med. W. Hach ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benützt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Bad Nauheim, den 20. April 1979

Neslihan M. L. ié

Lebenslauf

Am 07. August 1947 wurde ich als Sohn von Radosav Mitrović und seiner Ehefrau Mila in Botunje-Jugoslawien geboren.

In Kragujevac besuchte ich die Realschule und das Gymnasium, wo ich 1966 mein Abitur ablegte. Im gleichen Jahr begann ich mein Studium der Medizin an der Universität Belgrad.

Am 16.06.1972 schloß ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung ab.

Vier Monate meiner MA-Zeit für Innere Medizin verbrachte ich im "Zentrum für Innere Medizin" an den Universitätskliniken Frankfurt/Main. Die nächsten vier Monate war ich in der chirurgischen Abteilung desselben Hauses.

Meine MA-Zeit beendete ich in der Inneren Abteilung des Luise-Krankenhauses in Lindenfels/Odenwald. Im gleichen Haus habe ich das erste Jahr meiner Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin absolviert.

Im September 1974 wurde meine Abteilung durch die Einberufung zum einjährigen Wehrdienst unterbrochen.

Von November 1975 bis August 1978 war ich als Assistenzarzt in der William Harvey Klinik Bad Nauheim tätig, wo ich mich vorwiegend mit Herz- und Gefäßkrankheiten beschäftigte. Seit August 1978 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim mit dem Hauptinteressengebiet der Kardiologie.

Bad Nauheim, den 20. April 1979

Neselin M. L.

Herrn Prof. Dr. med. K. Breddin danke ich
für die Überlassung des Themas und die
freundliche Beratung und Leitung der Arbeit.

Herrn Dr. med. W. Jäger danke ich für die
Hinweise und Unterstützung bei der Durch-
führung dieser Arbeit.

Frl. R. Adler danke ich herzlich, die mich
bei der Anfertigung des Manuskripts unter-
stützt hat.

